COUNTWAY LIBRARY
HC 35AK 0

BOSTON MEDICAL LIBRARY
PURCHASED FROM THE INCOME OF THE
SAMUEL WHEELER WYMAN
MEMORIAL FUND

22. L. 26

LES

FERMENTS MÉTALLIQUES

ET

LEUR EMPLOI EN THÉRAPEUTIQUE

ALBERT ROBIN

PROFESSEUR DE CLINIQUE THÉRAPEUTIQUE A LA FACULTÉ
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

LES

FERMENTS MÉTALLIQUES

ET

LEUR EMPLOI EN THÉRAPEUTIQUE

PARIS
J. RUEFF, ÉDITEUR
6 ET 8, RUE DU LOUVRE, 6 ET 8

1907

BOSTON MEDICAL
SEP 28 1916
LIBRARY.

13962 Hy .60

PRÉFACE

Ce petit volume résume les recherches que j'ai entreprises depuis le mois de décembre 1901 sur l'action thérapeutique des métaux infiniment divisés.

Quand les premiers résultats en furent publiés, ils ne rencontrèrent d'abord que l'incrédulité. On ne pouvait concevoir que quelques centièmes de milligramme d'or, de platine, de palladium ou d'argent fussent capables de produire les puissants effets que j'annonçais et que rien, dans la pharmacodynamie connue de ces métaux, ne laissait pressentir. Mais depuis lors, les faits ont parlé par eux-mêmes et entraîné déjà bien des convictions ; aussi, l'heure ne tardera pas où ces agents thérapeutiques si curieux et si actifs entreront définitivement dans la pratique courante.

Si je leur ai donné le nom de ferments métalliques, c'est parce qu'il existe une similitude aussi complète que possible entre leur action et celle des diastases organiques qui prennent une part si importante dans l'accomplissement de tant de

phénomènes de la vie organique normale et pathologique.

Les trois premiers chapitres sont consacrés à la démonstration de cette similitude. Au cours des recherches qu'ils ont nécessitées, j'ai eu l'occasion de constater encore qu'il y avait de grandes analogies entre les effets des ferments métalliques et ceux de quelques sérums médicamenteux, ce qui donne à penser que les sérums, devant leur puissance à la présence de diastases organiques, pourraient être remplacés par les ferments métalliques.

Étudiant ensuite l'influence qu'ils exercent sur les échanges généraux et respiratoires, sur la constitution chimique et morphologique du sang et sur la température, il m'a été permis de déterminer des réactions sanguines, urinaires et thermiques, caractéristiques de leur activité, et de démontrer, en même temps, que celle-ci se manifeste par un accroissement très notable des actes d'hydrolyse et d'oxydo-réduction qui dissocient les matières albuminoïdes, sans l'intervention de l'oxygène que les globules rouges du sang empruntent à l'air inspiré.

Les chapitres suivants ont pour objet la fixation des indications thérapeutiques des ferments métalliques et les règles de leur application pratique. On verra qu'ils doivent figurer, à juste titre, parmi les moyens les plus énergiques et les plus sûrs de la thérapeutique fonctionnelle.

La manière dont ils impressionnent l'organisme

dans la pneumonie, par exemple, est tout à fait significative. Au moment où se produit la crise normale de défervescence de cette maladie, les phénomènes chimiques d'hydrolyse et d'oxydo-réduction s'accroissent dans de notables proportions et peuvent être considérés comme des réactions de défense organique. Les ferments métalliques provoquant la même réaction, agissent dans le sens de la défense organique, la corroborent, la stimulent quand elle fait défaut, et réalisent ainsi, d'une manière scientifique, cette vieille thérapeutique naturiste des médecins hippocratiques qui a survécu, dans la pratique, à toutes les objections théoriques qui lui ont été opposées.

A côté de la pneumonie, les affections dans lesquelles les ferments métalliques ont donné les succès les plus encourageants, sont le rhumatisme articulaire aigu et ses complications cardiaques ou autres, certains pseudo-rhumatismes infectieux, les méningites non tuberculeuses, la scarlatine, les angines de toutes sortes, les infections puerpuérales, la fièvre intermittente paludéenne et les hémorragies dyscrasiques.

Ils sont indiqués dans tous les cas où il y a lieu de relever les actes d'hydrolyse et d'oxydo-réduction qui semblent être au moins l'un des processus chimiques que l'organisme possède à sa disposition et met en œuvre pour lutter avec avantage contre les toxi-infections.

Le dernier chapitre renferme des conclusions générales et spéciales dont les unes condensent la substance même du livre, en mettant au point les indications et les contre-indications actuelles des ferments métalliques, pendant que les autres ont encore le caractère d'hypothèses dont je poursuis la vérification.

ALBERT ROBIN.

FERMENTS MÉTALLIQUES

HISTORICAL MEDICAL LIBRARY
SEP 28 1916

CHAPITRE PREMIER

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES DIASTASES ORGANIQUES ET SUR LES FERMENTS MÉTALLIQUES

I. — L'importance du rôle biologique des diastases.

La connaissance des effets qu'exercent sur l'organisme les solutions de métaux divisés à l'extrême, projette une lumière presque inattendue sur de hauts phénomènes biologiques, et permet de concevoir quelques grandes espérances pour l'interprétation fonctionnelle et le traitement de certains actes pathologiques, encore bien mal connus, des maladies infectieuses et des maladies de la nutrition. C'est comme une nouvelle fenêtre ouverte sur un monde encore peu exploré et qui, hier encore, n'avait été entrevu que par quelques rares adeptes.

Mais, pour la complète intelligence du sujet, il faut, préalablement, revenir sur plusieurs points de l'histoire microbiologique vécue en ces dernières années.

Naturellement, c'est à Pasteur qu'il convient de remonter d'abord, pour concevoir ces difficiles questions. Ce grand savant, qui fut l'un des restaurateurs les plus élevés de la conception vitaliste, a posé comme base de la chimie biologique moderne cet axiome que toute fermentation est essentiellement corrélative d'un acte vital, qu'elle commence et finit avec celui-ci, qu'il n'y a pas de fermentation alcoolique, par exemple, sans qu'il y ait simultanément, organisation, développement, multiplication de son ferment, c'est-à-dire vie poursuivie des ferments déjà formés, ce qui se résume en cette brève formule : pas de fermentation sans vie antérieure.

Puis, cette donnée originelle s'est étendue. Les cellules vivantes ont été assimilées à des ferments figurés. Tous les actes chimiques de la vie animale ont été identifiés avec les fermentations dont le domaine biologique s'est en quelque sorte confondu avec la chimie vitale elle-même.

Ces actes chimiques qui s'accomplissent et dans les protoplasmas et dans les plasmas péricellulaires (hydratations et déshydratations, oxydations et réductions, dédoublements et synthèses) sont, comme le dit Armand Gautier, en relation étroite et certaine avec le fonctionnement des molécules dernières qui servent à construire les protoplasmas cellulaires, avec les transformations qui s'opèrent dans ces molécules, ainsi qu'avec le mécanisme de ces transformations.

Le ferment figuré et la cellule ne produisent donc pas les actes chimiques précédents à l'aide de quelque mystérieux archée ; ces actes sont en rapport avec la constitution chimique des principes immédiats des protoplasmas ou sont produits par des agents engendrés par ces protoplasmas eux-mêmes, mais pouvant manifester leur activité en dehors de la cellule. Ces agents sont les *ferments solubles*, dénommés encore diastases, zymases ou enzymes.

L'école pastorienne primitive enseignait que sans cellule, sans microbe, sans corps doué de vie, il n'y a pas de production zymasique possible, donc pas de fermentation, pas d'acte chimique vital. C'est la vie qui engendre la vie; une séparation infranchissable encore séparerait les actes vitaux des actes purement chimiques du laboratoire, et le chimiste ne saurait accomplir *in vitro* le plus infime de ces actes vitaux sans avoir recours au microbe ou à la cellule vivante chargés de donner l'impulsion primordiale de la réaction. Telle est la doctrine, tel est le dogme admis tout récemment encore.

Mais déjà Duclaux ébranle une des assises du dogme quand il écrit : « La nutrition, quelle que soit sa complexité, s'accompagne dans tous les cas de la combustion de certaines substances qui sont stables à la température ordinaire et qui pourtant sont détruites par la cellule vivante. Cette véritable combustion est-elle le résultat de ce qu'on appelait autrefois la force vitale, c'est-à-dire d'un ensemble de forces organiques

et inorganiques que la vie seule pouvait discipliner et faire concourir à un but, ou bien, au contraire, est-elle réductible à une force unique capable de fonctionner en dehors de la cellule et de l'organisme? Il y a quelques années, la science était vitaliste et aurait répondu oui à la première question. Aujourd'hui, elle répond non à la première question et oui à la seconde, depuis qu'elle sait faire respirer de l'hydroquinone et de l'acide pyrogallique » (1).

L'évolution pressentie par Duclaux, est en train de s'accomplir. Des travaux récents, dont la portée est considérable et que nous sommes en train, G. Bardet et moi, d'appliquer à la thérapeutique fonctionnelle, ont montré que, non seulement des oxydations, mais encore des actes chimiques de divers ordres, équivalents en principe, soit aux fermentations microbiennes, soit aux réactions chimiques engendrées par la vie cellulaire, peuvent être mises en train par les corps les plus éloignés de la vie et même de la chimie organique, puisqu'il s'agit de *métaux*, préalablement placés dans des conditions particulières de leur constitution purement physique. De sorte que plus l'on va, plus l'on se rapproche du concept qui voit dans les actes vitaux de simples transformations de l'énergie.

« La vie, dit Armand Gautier (2), c'est l'état de fonc-

(1) Duclaux, Traité de Microbiologie, t. II, p. 566.

(2) Armand Gautier, Leçons de chimie biologique normale et pathologique. *Deuxième édition*, p. 814, 1897.

tionnement de ces agrégats qui empruntant toute leur énergie au monde extérieur, la font, grâce à leur organisation définie, concorder vers un but commun. Les organes de la molécule, comme ceux de l'être tout entier, sont, à la façon de nos instruments de mécanique, de nos piles, de nos aimants, de nos prismes, de véritables machines directrices qui, modifiant l'énergie dans sa forme, jamais dans sa quantité, et la transformant suivant leur structure propre, la font ainsi passer par une succession régulière d'actes physico-chimiques de nutrition, d'accroissement, de conservation, de reproduction que nous nommons l'état de vie. A ces manifestations viennent s'ajouter, chez les animaux supérieurs, ce que nous appellerons avec SPINOSA, la vue intérieure, c'est-à-dire ce sens intime qui nous donne la connaissance des impressions reçues, de leur forme, de l'ordre de leur succession, et l'aptitude à en voir les rapports, quelquefois les causes et l'enchaînement, phénomènes mystérieux de la conscience et de la pensée qui échappent à la fois à l'expérimentation et à la mesure et qui font partie du domaine métaphysique que nous ne devons pas aborder ici. »

Toutes réserves faites sur les modifications qu'imposent les acquis de la science contemporaine à la vieille théorie de LIEBIG, c'est à elle que nous tendons à revenir, puisqu'il considérait les phénomènes de la vie comme dépendant de modifications particulières et alors inconnues des mouvements moléculaires.

II. — Des actions des diastases organiques.

Mais quittons ces considérations théoriques qui frisent de si près la métaphysique, pour aborder le problème auquel elles ne servent que de préface, et parcourons quelques parties du domaine de ces ferments solubles d'où dépendent les fermentations corrélatives de la plupart des actes chimiques de la vie. D'après Bourquelot, les ferments solubles connus peuvent se classer ainsi :

1° *Les diastases coagulantes et décoagulantes* que l'on devrait ranger aussi dans la classe suivante des diastases hydratantes ou déshydratantes, puisqu'elles sont, pour la plupart, à la fois hydratantes et dédoublantes.

Parmi les *coagulantes*, citons le *lab* qui coagule la caséine, les ferments coagulants du *fibrinogène* du sang et du *myosinogène* des muscles, le *ferment de la prostate des rongeurs* qui coagule la liqueur séminale (1), et les *ferments coagulants de certaines plantes*, comme l'artichaut et le poivre noir.

Les types des *décoagulants* sont : la *pepsine* qui, en milieu acide, transforme les albuminoïdes en albumoses et peptones ; la *trypsine* du pancréas, qui paraît exister dans la plupart des cellules animales et végétales, et peptonise les albuminoïdes en milieu neutre ou alcalin, la *papaïne*, la *cradine* du suc de figuier, etc.

(1) Gley et Camus, *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. CXXIII, p. 194.

La plupart des ferments digestifs appartiennent à cette classe. Ils ont pour fonction de préparer l'élaboration des matières alimentaires qui sont appelées, après absorption et transformation, à faire partie du milieu de culture où la cellule puise les éléments de son activité et de sa rénovation.

2° Les *diastases hydratantes et déshydratantes*, différentes en ce que les déshydratantes plus intimement unies aux tissus, n'ont pu en être séparées nettement, et accomplissent déjà des fonctions plus élevées. Elles simplifient les compositions moléculaires, disloquent par addition ou soustraction d'eau, les éléments complexes en éléments plus simples, telles l'*amylase* qui transforme l'amidon, successivement en dextrine, maltose et glucose ; la *lipase* d'HANRIOT, les *sucrases* ou *invertines* qui, dans l'intestin, transforment le saccharose et le lactose en glucose et lévulose.

3° Les *diastases décomposantes* dont les types sont les ferments sécrétés par le *Bacillus ureæ* et de multiples microorganismes anaérobies qui transforment, en l'hydratant, l'urée en carbonate d'ammoniaque.

4° Les *oxydases* et les *réductases* qui nous intéressent plus particulièrement. Leur découverte fut pressentie par Cl. BERNARD quand il écrivit que la respiration des tissus n'est pas une combustion directe, une fixation directe de l'oxygène absorbé sur les principes immédiats de ces tissus, mais bien une oxydation

indirecte accomplie par des agents chimiques de la nature des ferments (1).

Ces oxydases appartiennent à la famille des globulines ; leur action s'accompagne d'une absorption d'O^2 et d'un dégagement de CO^2 ; leur quantité varie suivant les organes (2).

Abelous et J. Aloy montrèrent ensuite que les extraits d'organes oxydaient mieux l'aldéhyde salicylique dans le vide qu'en présence de l'air. La présence de l'oxygène libre arrête ou diminue l'oxydation de l'aldéhyde. Dans le vide, l'oxygène nécessaire à l'oxydation est fourni par les combinaisons oxygénées que dissocie le ferment oxydant. Quand le ferment a dissocié les combinaisons oxygénées de l'organisme, il les réduit, et porte l'oxygène libéré sur les substances oxydables. Il est donc l'agent essentiel des échanges respiratoires élémentaires (3).

Tous les organes renferment des ferments oxydants. Il en existe aussi dans la bile (Dastre et Floresco), dans le liquide céphalo-rachidien (Cavazzani), dans

(1) Cl. Bernard, Cours de Physiologie générale. *Revue Scientifique*, p. 584, juin 1876.

(2) Abelous et Biarnès, *Archives de physiologie normale et pathologique*, p. 311, 1896, p. 664, 1898. — Voyez aussi J. Stocklasa et F. Czerny, Isolierung des die anaerobe Athmung der Zelle der höherorganisierten Pflanzen und Thiere bewirkenden Enzym. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, t. XXVI, p. 632.

(3) Abelous et Gérard, Présence dans l'organisme d'un ferment réduisant les nitrates, *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, p. 56 et 164, t. CXXIX. — Abelous et J. Aloy, *Ibid.*, p. 1573, t. CXXXVI, 1903.

le lait, etc. Le sang en renferme aussi (Abelous et Biarnès), mais son pouvoir oxydant est beaucoup plus faible que celui des organes. D'après Portier (1), la destruction des leucocytes serait la principale source de ces ferments oxydants solubles, et si les organes sont capables d'oxydation, c'est parce qu'ils contiennent des leucocytes. Quoique cette hypothèse trop absolue soit combattue par les recherches d'Abelous et Biarnès et de Lillie, il n'en reste pas moins acquis que les globules blancs sont une des sources importantes des ferments oxydants vitaux.

Il semble aussi fort vraisemblable que le corps thyroïde possède, parmi ses fonctions, celle de régulariser les combustions organiques (2).

Comme toute oxydation comporte une désoxydation concomitante, de Rey-Pailhade, Pozzi-Escot et Lœw (3) ont admis l'existence de *réductases* ou *hydrogénases* dont le *philotion* de Rey-Pailhade serait le type le mieux étudié. Mais l'existence indépendante de ces diastases n'a pas encore conquis définitivement son droit de cité dans la science, et Abelous et Aloy tendent à conclure à l'identité des oxydases et des réductases en un ferment unique oxydo-réducteur qui réduit les combinaisons oxygénées, pour porter l'oxygène ainsi libéré sur les substances oxy-

(1) Portier, Les oxydases dans la série animale. *Paris*, 1897.
(2) Enriquez et Sicard, Les oxydations de l'organisme. *Paris*, 1902,
(3) Voir pour la bibliographie de cette question, Pozzi-Escot. État actuel de nos connaissances sur les oxydases et réductases. *Paris*. 1905.

dables, et agit ainsi comme oxydant indirect (1).

Parmi les preuves que l'on peut donner de cette dualité d'action, il en est de très convaincantes. Ainsi, l'air et l'oxygène entravent également l'oxydation de l'acide salicylique et la réduction des nitrates par l'extrait aqueux de foie. En outre, les organes qui fournissent les extraits les plus oxydants donnent aussi les plus réducteurs (2). Enfin, la macération de rein de cheval transforme la morphine en oxydimorphine, et ce dernier produit peut être inversement ramené à l'état de morphine au sein du même milieu.

Ajoutons que suivant la conception de A. GAUTIER, les diastases hydratantes peuvent être indirectement oxydo-réductrices, puisque les phénomènes préparatoires d'hydratation sont capables de transformer les albuminoïdes en urée, glycogène et corps gras, sans l'intervention de l'oxygène. Voici l'équation de A. GAUTIER :

$$4\,C^{72}H^{112}Az^{18}SO^{22} + 68\,H^2O = 36\,COAz^2H^4 + 3\,C^{55}H^{104}O^6$$
Albumine. + Eau. = Urée. + Graisse.

$$+ 12\,C^6H^{10}O^5 + 4\,SO^3H^2 + 15\,CO^2.$$
Glycogène. + Acide sulfurique.

« Cette équation où l'on fait abstraction des termes intermédiaires (amides, composés créatiniques,

(1) ABELOUS et ALOY, Sur l'existence dans l'organisme animal d'une diastase à la fois oxydante et réductrice. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. CXXXVII, p. 885, 1903.

(2) GIRARD et RICQUIÉ, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LVI, p. 904, 1904.

uréides, etc.) qui précèdent la formation de l'urée, montre comment celle-ci, la graisse, le glycogène, le glycose, les acides du soufre (que nous excrétons généralement après les avoir oxydés, à l'état d'acide sulfurique) et une partie de l'acide carbonique lui-même, sont liés entre eux et à la molécule albuminoïde dont ils peuvent dériver par un simple phénomène d'hydratation et sans qu'intervienne l'oxygène. »

III. — Nature et mode d'action des diastases organiques.

En somme, toutes ces diastases jouissent du pouvoir de mettre en train et de mener à bonne fin des réactions fort complexes et difficiles à réaliser au laboratoire. Leur présence est indispensable à la vie dont elles constituent l'un des rouages les plus importants.

Pour expliquer leurs effets, on a fait intervenir la notion de *catalyse*, cette force dont, suivant la définition d'Oswald, est doué un corps qui, par sa seule présence et sans prendre, de par sa substance, part à la réaction, sans augmenter ni diminuer de poids, est capable de provoquer de profondes modifications dans la constitution des corps avec lesquels il prend contact (1).

(1) D'après E. Kohn, il est préférable de dire que la catalyse n'est qu'une suite de transformations chimiques intermédiaires, s'accomplissant autour d'un noyau qui est le catalyseur.

Arthus admet que des molécules matérielles d'origine vitale peuvent être douées d'un mode d'activité apte à dédoubler, à hydrater, à oxyder les corps, et il substitue la notion du *ferment propriété* à celle du *ferment substance*. D'après cette théorie, qui paraît avoir été émise d'abord par Nægeli, les diastases seraient dans un état vibratoire capable de communiquer aux substances en contact un état d'ébranlement apte à les mettre en état d'activité chimique, ce qui réduirait l'essence même des fermentations à un pur phénomène physique,

Pour Pozzi-Escot et O. Lœw les diastases seraient des *albuminoïdes labiles*, c'est-à-dire des composés capables de subir, avec une grande facilité, des modifications chimiques intra-moléculaires. Et le *primum movens* de l'action de ces diastases serait un mode spécial de mouvement de leurs éléments labiles (1). On remarquera que les hypothèses de Naegeli et de Pozzi-Escot et Lœw sur l'action des diastases sont du même ordre que celles que G. Bardet et moi avons exposées sur le mode d'activité des ferments métalliques, quand nous avons supposé que ces substances agissaient en vertu de l'énergie potentielle de leurs particules infiniment fines et animées d'un mouvement vibratoire très intense (2).

(1) Pozzi-Escot, Nature des diastases. *Paris*, 1903. — O. Lœw et Pozzi-Escot, L'énergie chimique primaire de la matière vivante. *Paris*, 1904.

(2) Albert Robin et G. Bardet, Les ferments métalliques en thérapeutique. Considérations biologiques. *Revue scientifique*, 11 février 1905.

Enfin, Armand Gautier avance qu'une sorte d'organisation existe déjà dans la molécule des ferments qui, malgré leur solubilité, sont non pas des individualités vivantes, mais des substratums organisés (1).

Il n'entre pas dans mon sujet de discuter les multiples questions que soulèvent les diverses théories émises sur la nature et le mode d'action des diastases. Ce qui ressort essentiellement des nombreux travaux des dernières années, c'est que l'état actuel de la chimie biologique permet de concevoir nombre des actes de la vie comme étant de véritables fermentations, en ce sens qu'ils ont pour but ou pour résultat des actes chimiques de dédoublements, d'hydratations et de déshydratations, d'oxydations et de réductions, peut-être de synthèses secondaires qui s'accomplissent grâce à l'intermédiaire des ferments solubles, dénommés diastases.

Il ressort encore que certaines de ces diastases ont la capacité de bouleverser l'équilibre moléculaire des matières albuminoïdes, en les hydratant d'abord, puis convoyant tout ou partie de leur oxygène propre et de l'oxygène de leur eau d'hydratation sur leur azote et leur carbone. Ce processus diastasique de la désassimilation azotée comporte donc une hydratation, une réduction, puis une oxydation. Il n'emprunte pas d'oxygène aux organites qui véhiculent celui-ci au travers de l'organisme,

(1) A. Gautier, Leçons de chimie biologique normale et pathologique, 2e *édition*, p. 729, 1897.

de sorte que l'on peut se demander avec quelque raison s'il n'y a pas une antinomie profonde entre le mode d'évolution intra-organique des albuminoïdes et des hydrates de carbone : l'oxygène atmosphérique consommé ne servant qu'à brûler ces derniers, tandis que la désassimilation des premiers relèverait uniquement d'actions diastasiques à la fois *hydratantes et oxydo-réductrices.*

Les actes chimiques diastasiques marchent de pair — cause ou effet — avec les phénomènes de l'assimilation et de la désassimilation, aussi bien dans l'état normal que dans l'état morbide, où ils subissent des déviations dont on saisit encore mal le sens et qui sont corrélatives, tantôt de la défense organique, tantôt des actions pathogènes elles-mêmes.

Si l'on connaissait à fond tous ces modes fermentatifs, leurs agents, leur manière d'opérer, leurs variations physiologiques et pathologiques, ne tirerait-on des notions acquises, un des procédés les plus directs de la *thérapeutique fonctionnelle*, en venant au secours de la vie cellulaire pour l'activer, la modérer, ou la régulariser, suivant le sens de sa déviation?

Le rôle du médecin, ainsi compris, n'aurait-il pas une autre ampleur et une autre sûreté que celui qui lui a été imposé jusqu'ici par l'enseignement organicien? Supposons, par exemple, que les diastases hydratantes et oxydo-réductrices se développent avec surabondance dans un organisme infecté mais

résistant, et que cette poussée précède ou accompagne les grandes décharges précritiques dont j'ai signalé l'existence dans la fièvre typhoïde et dans la pneumonie (1), le rôle du médecin ne sera-t-il pas de rechercher les moyens de stimuler, dans le cas d'infection chez un non-résistant, la formation et l'activité des diastases hydratantes et oxydo-réductrices, au besoin même, d'injecter dans le sang ou dans les tissus des diastases préparées d'avance et dont la puissance sera expérimentalement connue?

De même, dans les maladies de la nutrition où les phénomènes d'hydratation, de dédoublement ou d'oxydation seront exaltés, n'aurait-on pas intérêt à connaître et à utiliser les effets des divers agents médicamenteux capables de modérer l'activité des ferments et de réduire leur formation?

Je me borne à ces exemples sommaires, qui ne sont destinés qu'à montrer l'étendue de la voie ouverte, ainsi que la possibilité de la parcourir, soit en aidant l'organisme malade dans ses actes de défense, soit en atténuant les actes pathogènes.

IV. — **Les solutions métalliques colloïdales.**

Nous venons de montrer, dans une rapide revue d'ensemble, un bref sommaire de quelques-unes

(1) Albert Robin, Essai d'urologie clinique. La fièvre typhoïde, p. 217. *Paris*, 1877. — Id. Les décharges précritiques dans les maladies aiguës. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 27 avril 1889.

de nos acquisitions récentes sur le rôle vital des diastases, et l'une des conclusions qui se dégagent de cette revue, c'est que ces diastases ont une origine vitale, sont engendrées et agissent par un mode particulier d'activité de la matière organisée, et sont tout au moins, comme le dit Armand Gautier, des substratums d'organisation, quelque chose comme les premiers linéaments d'une vie en puissance, mais créés par une vie antérieure et n'agissant qu'en vertu de la parcelle de vie latente qu'ils détiennent.

Et cependant, toutes ces réactions d'ordre essentiellement vital dans leurs causes comme dans leurs conditions, peuvent être réalisées avec d'infinitésimales parcelles de métaux solubilisés et réduits en un état physique de la matière, dénommé, à tort ou à raison, *état colloïdal*.

Sans essayer même de tenter un essai de rapide bibliographie parmi l'imposante documentation que les dernières années ont accumulée sur ce sujet (1), rappelons seulement que la chimie des oxydases a été surtout étudiée par Bourquelot et G. Bertrand, et celle des oxydases métalliques, par Bredig, Muller von Berneck, Harry, C. Jones, Trillat, etc. Ce sont les travaux de ces divers auteurs qui ont servi de base aux recherches que

(1) Voir pour la bibliographie, P. Sée, Contribution à l'étude des applications thérapeutique des oxydases et des métaux-ferments. *Thèse de Paris*, 1905.

j'ai entreprises, depuis plusieurs années, avec la concours de mon éminent ami G. Bardet, et dont les premiers résultats ont été consignés dans une note à l'Académie des sciences, en mars 1904 (1), et dans diverses notes présentées à l'Académie de médecine en décembre 1904 et 1906.

Tout d'abord, qu'est-ce qu'un métal à l'*état dit colloïdal*? On a remarqué, il y a longtemps, que les décharges électriques exercent comme une action pulvérisante sur les électrodes entre lesquelles elles jaillissent (C. Faraday, Hittorf, etc.). Puis, Bredig (2) montra que si l'on fait passer un très petit arc électrique entre des électrodes de platine, d'or, de palladium, d'argent, etc., immergées dans l'eau distillée, on obtenait une sorte de solution du métal employé (3).

(1) Albert Robin et G. Bardet, Action des métaux à l'état colloïdal et des oxydases artificielles sur l'évolution des maladies infectieuses. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 22 mars 1904. — Albert Robin, Note sur les ferments métalliques, leur action sur le métabolisme, leurs effets dans la pneumonie. *Bulletin général de thérapeutique*, 15 décembre 1904. — Albert Robin et G. Bardet, Les ferments métalliques en thérapeutique. *Revue scientifique*, 21 janvier 1905. — Albert Robin, Action thérapeutique des ferments métalliques. *Société de thérapeutique*, 21 décembre 1904. — H. Barbier, Emploi des métaux à l'état colloïdal. *Ibid.* — Albert Robin et P.-E. Weil, Action des ferments métalliques sur les éléments figurés du sang. *Bulletin général de thérapeutique*, 23 août 1905. — Albert Robin, Le traitement de la pneumonie. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 4 décembre 1906.

(2) Bredig, *Zeitschrift für Electrochemie*, t. IV, p. 514. — *Hauptversamml. der electrochemischen Gesellschaft*, 14 avril 1898. — *Zeitchrift für ausgewandte Chemie*, 11 octobre 1898.

(3) On a préparé aussi des solutions de cobalt, de nickel, de cuivre, d'aluminium, de fer, de bismuth, de plomb, de zinc, de thallium, de cadmium, etc.

1° *Préparation et propriétés des ferments métalliques électrolytiques* (hydrosols). — Ces solutions métalliques colloïdales sont très faciles à préparer, mais, pratiquement, il est difficile de les conserver et de nombreuses conditions rendent leur emploi encore délicat. Toutes celles que j'ai utilisées ont été préparées par M. G. Bardet, dont les essais furent aidés par MM. Trillat, Adrian, Rochefort, et plus récemment par mon chef de laboratoire M. Bournigault et par E. de Laire. Voici comment G. Bardet décrit leur préparation (1) :

Dans une capsule de porcelaine, au sein d'une faible masse d'eau pure (le mot pur étant pris ici dans son sens chimique absolu), on fait éclater une étincelle électrique entre deux électrodes du métal dont on veut obtenir la solubilisation.

Le courant doit être relativement faible, c'est-à-dire que l'intensité d'électricité ne doit pas être trop élevée, non plus que le voltage. A chaque étincelle, on voit se former une petit nuage métallique qui, rapidement, disparaît dans le liquide. Peu à peu, celui-ci se colore et fonce de plus en plus.

C'est en opérant avec un courant de 3 ou 4 ampères sous 110 volts que se présentent les meilleures conditions, et encore à la condition que le circuit n'ait pas une capacité électrostatique trop considérable,

(1) G. Bardet, Des conditions actuelles de la préparation des ferments métalliques. *Bulletin de la Société de thérapeutique*, séance du 22 janvier 1907.

susceptible de modifier les caractères de l'étincelle qui doit être petite. Des essais faits par M. Rochefort avec ses transformateurs à haute tension n'ont rien donné, le métal étant arraché en particules beaucoup trop grosses. Les courants de fort voltage ne sont utiles que si l'on veut obtenir des solutions colloïdales dans des liquides comme l'alcool et l'éther (Svedberg), solutions dont nous ne nous sommes pas occupés.

L'or donne une solution violette, l'argent une solution brune et dichroïque, le palladium et le platine des solutions noires; mais les solutions de palladium sont moins noires que celles de platine.

Quand l'opération est reconnue terminée, on jette la solution sur un filtre de papier mince.

Il est impossible de charger cette solution au delà d'un certain taux, que l'on reconnaît à ce que le nuage métallique ne se dissout plus, et que les grains qui le constituent deviennent des centres attractifs. Alors la solution *casse* très rapidement et le métal se dépose en totalité ou en partie.

Cependant, en utilisant certains supports organiques, — nous avons essayé successivement l'albumine, la gomme, la gélatine et même la glycérine, — on peut arriver à fixer de plus grandes quantités de métal et à conserver les solutions plus longtemps en *apparence*, en ce sens que si l'aspect du liquide ne change pas, ses qualités bio-chimiques sont amoindries ou disparues. En outre, les solutions ainsi préparées doivent être

stérilisées avant d'être injectées, surtout quand elles ont la gélatine pour support, et la stérilisation par élévation de température tue l'action diastasique.

On a proposé la stérilisation par filtration sur une bougie ; mais ce procédé n'a pas réussi à M. G. Bardet, et ses solutions sortaient toujours décolorées, à moins de se servir d'une bougie très lâche, ce qui enlève toute sécurité. Ceci montre donc, sans qu'il soit nécessaire d'insister, que les matières premières dont on se sert pour préparer les ferments métalliques doivent être stérilisées avant l'opération, et que celle-ci requiert des conditions d'asepsie rigoureuse.

Il est nécessaire d'appeler tout particulièrement l'attention des médecins sur l'impossibilité d'utiliser avec profit dans la pratique des solutions métalliques dites stabilisées avec un colloïde organique, stérilisées à température convenable et additionnées de chlorure de sodium ou de sels destinés à les rendre isotoniques.

En effet, il existe dans le commerce des préparations ainsi obtenues et qui ne peuvent que donner des insuccès ou des résultats incomplets et discréditer des agents thérapeutiques de la plus haute valeur. Dans une série d'articles, M. Iscovesco soutient que ces dilutions dénommées *solutions électriques à petits grains* étaient les seules dont on pouvait attendre de bons effets. Or, j'affirme que ces solutions ne m'ont guère donné que des résultats discordants et

incertains et qu'elles ne provoquent pas les réactions bio-chimiques que j'obtiens régulièrement avec les solutions de BREDIG pures, non stabilisées, non chauffées et surtout non isotoniques.

Je viens de dire qu'en chauffant les solutions de BREDIG pour les stériliser, on les tue. J'ajoute que l'addition de sels en quantité minime et, à plus forte raison, en quantité suffisante pour rendre le liquide isotonique, leur fait perdre leurs propriétés thérapeutiques. L'addition d'un stabilisant agglutine les particules métalliques, comme l'a montré G. BARDET, et ne leur donne qu'une apparence de conservation. Enfin, les solutions dites à petits grains employées par M. ISCOVESCO et que j'ai pu examiner, se trouvent précisément contenir des grains plus gros que la solution de BREDIG pures et bien préparées.

En réalité, l'addition d'un stabilisant, l'isotonisation et la stérilisation qui ont pour but de permettre la conservation et la plus facile administration des solutions métalliques, n'ont pour conséquence que de diminuer ou d'éteindre leur activité. Donc, si l'on veut obtenir les effets que je décrirai plus loin, il faut s'en tenir aux solutions de BREDIG pures et fraîchement préparées.

Les solutions métalliques que j'ai employées contiennent environ 30 milligrammes de métal par litre. Examinées au microscope ordinaire, on n'y voit aucun grain en suspension. Mais avec l'ultra-microscope de SIEDENTOPF et ZSYGMONDY, puis de COTTON

et Mouton (1), c'est-à-dire avec l'éclairage obtenu par lumière diffusée, au moyen d'un prisme à réflexion totale qui amène dans la goutte du liquide examiné, le rayon émané d'une source puissante, tel qu'une lampe à arc de petit modèle, on aperçoit, sur champ noir, une quantité de points lumineux. Ces points, à peine perceptibles, représentent la lumière diffusée par les fines particules métalliques en suspension dans le liquide, particules de l'ordre du centième de micron et souvent plus fines encore, de sorte qu'on peut les considérer comme se rapprochant des dimensions moléculaires.

L'aspect de la préparation ne saurait être mieux comparé qu'à un ciel étoilé, et cette ressemblance est d'autant plus saisissante que chaque grain est animé d'une sorte de scintillement, d'un mouvement vibratoire, d'un *mouvement brownien*, d'autant plus vif que le grain est plus petit.

Y a-t-il corrélation nécessaire entre cette sorte de *vie* des grains métalliques et leur activité biologique? M. G. Bardet le croit, tout en déclarant que ce n'est là qu'une hypothèse assez vraisemblable appuyée seulement sur la concordance du pouvoir diastasique

(1) Leur procédé consiste à armer du microscope l'œil de l'observateur placé en dehors du faisceau lumineux pénétrant dans la solution colloïdale, de telle façon que la direction du rayon visuel soit perpendiculaire à la direction du rayon incident à la solution ; ce qui permet à l'observateur de voir des granulations beaucoup plus petites que celles que l'on peut apercevoir à l'œil nu dans le faisceau de Tyndall (G. Stodel, Les Colloïdes en biologie. *Revue Scientifique*, p. 10, 1905).

avec l'état vibratoire des grains. Si l'on suit une solution jour par jour, on constate que, peu à peu, les grains grossissent et ralentissent leurs mouvements, tandis que leur nombre va diminuant, en même temps qu'il se forme dans la solution un dépôt de plus en plus apparent. Il semblerait que les grains mobiles s'agglutinent, s'alourdissent et tombent quand ils ont atteint un certain volume.

Le mouvement brownien peut représenter un certain état mécanique qui serait cause ou condition des actions diastasiques ; mais il est également possible que ces actions soient simplement sous la dépendance de cet état particulier du métal, état qui permet le mouvement brownien. Les deux faits, action diastasique et mouvement brownien, peuvent donc être simplement des phénomènes dépendant de l'état particulaire, mais sans lien nécessaire au point de vue de chacune de ces manifestations.

Quoi qu'il en soit, l'examen à l'ultra-microscope permet de suivre la vitalité du ferment métallique. Quand le mouvement brownien a disparu, le nombre des grains est très diminué, leur volume a augmenté et l'action diastasique elle-même ne se manifeste plus.

Il est à remarquer que les propriétés des solutions métalliques *semblent* identiques quel que soit le métal dissous. Au point de vue thérapeutique, j'ai cru remarquer que le palladium agissait mieux et plus régulièrement; mais M. G. Bardet fait observer

qu'au moment où je fis ces constatations, les solutions de platine et d'or, employées en même temps que celles de palladium, s'altéraient plus rapidement que ces dernières, ce qui explique tout naturellement la supériorité de celles-ci.

2° *Les ferments métalliques obtenus par la voie chimique* (organosols). — Il existe de nombreux autres procédés pour obtenir la transformation colloïdale des métaux et leur dissolution. Les travaux de E. A. Schneider (1), de Billitzer (2), de Lottemoser (3) et E. von Meyer, de Zsygmondy (4), Garbowski (5), Gutbier (6), F. Heinrich (7), Müller (8), Schöttlander, Trillat, etc., sont par-

(1) E. A. Schneider, Ueber kolloïdale Silberlösungen. *Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft*, t. XXIV, p. 3370. — Reindarstellung der Silberhydrosols. *Id.*, t. XXV, p. 1281 et 1440. — Zur Kenntniss des kolloïdal Silber. *Zeitschrift für anorganische Chemie*, t. VII, p. 339. — Ueber das Verhalten des kolloïde Silber in organischen Lösungsmittel (organosol) bei der kritischen Temperatur der Lösungsmittel. *Ibid*, t. III, p. 78. — Zur Kenntniss der wasserlöslichen Form des Goldpurpurs, *Ibid.*, t. V, p. 80.

(2) Billitzer, *Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft*, t. XXXV, p. 1929. — *Verhandlung der Deutschen Naturforscher und Aertze*, p. 20, 1902.

(3) Lottemoser, Ueber kolloïdales Quecksilber, *Journal. für praktische Chemie*, t. LVII, p. 484. — Kolloïdales Silber und Quecksilber in chemischer Beziehung. *Therapeutische Monatsheft*, t. XIII, p. 159. — Ueber anorganische Kolloïde. *Stuttgart*, 1901.

(4) Zsygmondy, *Zeitschrift für Electrochemie*, t. VIII, p. 684. — *Zeitschrift für physikalische Chemie*, t. XXXIII, p. 63. — *Annalen der Chemie*, t. XXXI, p. 29. — *Liebig's Annalen*, t. CCCI, p. 29.

(5) L. Garbowski, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, t. XXXVI, p. 1215.

(6) Gutbier, *Zeitschrift für anorganische Chemie*, t. XXXI, p. 448. — *Ibid.*, t. XXXII, p. 51, 91, 106.

(7) F. Heinrich, *Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft*, t. XXXVI, p. 609.

(8) Muller, *Journal für praktische Chemie*, t. XXX, p. 252.

ticulièrement intéressants et ont apporté une contribution importante à cette question difficile et encore si controversée.

Parmi ces procédés, les uns consistent à précipiter une solution faible d'un sel métallique par un alcali, en présence d'un colloïde tel que la gomme, l'albumine, la gélatine, etc. TRILLAT a constaté que le précipité se redissout en quelques heures et fournit une solution douée de remarquables propriétés oxydo-réductrices. C'est par ce moyen qu'ont été obtenues, par exemple, les solutions manganésiennes que nous avons appliquées, comme on le verra tout à l'heure, au traitement de quelques maladies infectieuses. Par d'autres procédés, on réduit la solution d'un chlorure métallique à l'aide de la formaldéhyde, ou d'une solution d'hydrate d'hydrazine, ou d'une solution aqueuse étendue d'hydroxylamine et d'acide phosphorique, ou de solutions phénoliques, etc. Enfin, BILLITZER a obtenu une solution colloïdale de mercure en soumettant une solution très diluée d'azotate de mercure à un courant de 220 volts.

Quoique beaucoup plus colorées que les solutions obtenues par voie électrique, les solutions préparées par la voie chimique sont encore bien faibles en métal actif. Nos solutions chimiques pures (hydrosols) contiennent environ 3 p. 100 000 de métal, tandis que nos solutions manganésiennes organiques (organosols manganésiens) sont au titre d'environ 9 p. 100 000.

Mais les solutions de A. TRILLAT étaient alcalines

et leur injection très douloureuse, de sorte qu'on ne put continuer à les employer. M. A. TRILLAT essaya bien, sur le conseil de G. BARDET, de réduire la quantité d'alcali au minimum strict nécessaire à la conservation du produit, mais l'on ne parvint pas à supprimer complètement la douleur causée par l'injection.

Il y a mieux, les premières solutions utilisées, plus grossières, c'est-à-dire moins transparentes que les solutions dernières et définitives, s'étaient montrées thérapeutiquement actives, tandis que les solutions plus transparentes et plus perfectionnées, qui, *in vitro*, fournissaient des actions très nettement oxydantes, demeurèrent inactives ou à peu près, dans les essais faits avec G. BARDET. A ces divergences, G. BARDET ne vit qu'une explication plausible, sinon exacte, c'est que les solutions de la seconde série semblaient être homogènes. On n'y observait point, en effet, de mouvement brownien.

3° *Les ferments métalliques et le collargol.* — Quel que soit le mode de préparation des ferments métalliques, il est nécessaire de faire remarquer qu'il ne faut pas les confondre avec les métaux colloïdaux divers qui ont été proposés depuis quelques années et notamment avec le *collargol*, car leurs effets sont sensiblement différents au point de vue physiologique, et, quoiqu'on ait voulu les rapprocher les uns des autres à certains points de vue physiques, je ne crois pas qu'il soit possible de juxtaposer exactement les applications thérapeutiques

qui ont été faites avec ces deux sortes de produits.

« Le collargol, dit G. Bardet, est un état particulier du métal argent dans lequel il semble que la molécule argent soit combinée à un autre corps sous forme de molécule acide, sans doute liée à une base qui, pour M. Hanriot, serait l'ammoniaque ; ce serait donc du collargolate d'ammoniaque et, en effet, si la solution de collargol est électrolysée au moyen de la pile, on voit l'argent se porter au pôle *positif*, ce qui démontre que la combinaison dont il fait partie est devenue électro-négative, fait absolument paradoxal (1). D'autre part, le collargol se dissout à assez haute dose dans l'eau, tandis que les solutions, dites ferments métalliques, ne contiennent et ne peuvent contenir que des traces de métal, car, si l'on veut pousser trop loin la concentration, elles précipitent et perdent aussitôt leurs propriétés. Il n'y a donc entre ces divers produits qu'un point de ressemblance, le fait de contenir du métal en dissolution.

(1) Tel n'est pas l'avis de M. Chassevant qui s'exprime ainsi (*Société de thérapeutique*, séance du 9 janvier 1907) :

« Le fait que les molécules colloïdes ou micelles se transportent tantôt au pôle positif, tantôt au pôle négatif, dépend du signe de la charge électrique qu'elles possèdent et non de leur composition chimique. Une même solution d'argent colloïdal peut être divisée en deux : dans l'une on rend la réaction du milieu alcaline par addition d'ammoniaque, les micelles d'argent se chargent d'électricité négative et se rendront au pôle positif ; dans l'autre portion, la réaction est rendue acide par l'acide acétique, les micelles d'argent se chargent d'électricité positive et se rendront au pôle négatif ; c'est cependant le même produit, il a été préparé en même temps par le même procédé. On peut observer ces phénomènes aussi bien avec l'argent colloïdal préparé par les procédés chimiques qu'avec celui obtenu par les procédés électriques.

Le collargol et les divers métaux qui peuvent être présentés sous des états analogues, possèdent des propriétés spéciales qui peuvent en faire des médicaments très utiles, mais ces propriétés ne les rapprochent point véritablement des diastases. Les solutions de ferments métalliques, au contraire, agissent vraiment comme des diastases, c'est-à-dire peuvent effectuer un travail chimique intense par *catalyse*, c'est-à-dire seulement par action de présence et sans prendre part à la réaction. »

La différenciation entre le collargol et les ferments métalliques est extrêmement importante, car beaucoup de médecins croient volontiers que ces substances sont identiques. Il n'en est rien. Tant au point de vue chimique qu'au point de vue biologique, l'argent colloïdal présente, suivant le mode de préparation, des différences considérables.

Dans des notes parues à la *Société de Biologie* (avril et mai 1907) M. NETTER a insisté sur l'identité du collargol avec les ferments métalliques. Tout d'abord, il est inutile de faire remarquer que le platine, l'or ou le palladium colloïdal diffèrent du collargol, et mes premiers essais ont été pratiqués avec des solutions de ces métaux. Mais en outre, l'argent des solutions de BREDIG s'y trouve dans un état fort différent de celui où il se présente dans le collargol.

Il est bon de savoir que, par voie chimique, on peut préparer une infinie variété de formes colloïdales de l'argent. Si l'on s'en tient au collargol proprement

dit, on remarquera que sa constitution est très incertaine et essentiellement variable. Au contraire l'argent des solutions de BREDIG se présente toujours de façon semblable quand celles-ci sont obtenues par le même procédé. Un coup d'œil jeté sur le tableau ci-contre, emprunté à un récent travail de G. BARDET (1), démontre nettement les différences considérables qui existent entre le collargol et l'argent colloïdal qui se trouve dans les solutions de Bredig :

COLLARGOL.	FERMENT MÉTALLIQUE.
1. Les collargols renferment de 85 à 90 p. 100 d'Ag. métallique.	1. Les solutions de Bredig contiennent Ag. colloïdal à 98 p. 100 au moins de métal.
2. L'eau peut dissoudre au moins 5 p. 100 de collargol.	2. L'eau ne peut dissoudre par l'arc électrique que des traces infimes de métal.
3. La solution de collargol peut être chauffée impunément et stérilisée.	3. La solution de Bredig perd toutes ses propriétés si elle est chauffée, même à 75°.
4. Le collargol évaporé de ses solutions se redissout et la nouvelle solution a les mêmes propriétés.	4. La solution de Bredig dépose par évaporation de l'argent qui ne peut se redissoudre.
5. L'acide nitrique précipite le collargol ; le précipité ne contient pas de nitrate.	5. L'acide nitrique transforme à la longue l'argent en nitrate.
6. Le précipité précédent se redissout par l'ammoniaque et le collargol régénéré peut être repris.	6. L'ammoniaque précipite un oxyde colloïdal de la solution traitée par l'acide nitrique.
7. Le précipité obtenu par addition de nitrate argentique peut être repris et régénérer du collargol par l'action de l'ammoniaque.	7. Le nitrate argentique précipite l'argent qui ne peut être repris ni redissous par l'ammoniaque.

(1) G. BARDET, Propriétés physiques et chimiques des solutions colloïdales de métaux, dans leurs rapports avec leurs applications thérapeutiques, Lecture à l'Académie de médecine du 28 mai 1907, in *Bulletin général de thérapeutique*, 8 juin 1907.

Les caractères des deux formes de l'argent, dans le collargol ou dans la solution de Bredig, sont, comme on le voit, fort différents chimiquement. Ajoutons que le collargol doit être employé à dose relativement massive, quand on le compare aux ferments métalliques qui agissent énergiquement à 30 millionièmes !

4° *Mesure de l'action catalytique des ferments métalliques.* — On peut facilement doser par les procédés usuels d'analyse la quantité de métal contenue dans les solutions ; mais ce dosage ne peut être considéré comme fournissant une indication sur la valeur biologique de ces liquides. En effet, leur activité dépend surtout de la petitesse des grains qu'elles renferment, et nullement de leur concentration. Au contraire, les solutions les plus foncées sont souvent les moins actives et se gardent fort peu de temps.

Pour se rendre compte de la valeur des solutions, G. Bardet mesure l'intensité de leur action oxydo-réductrice, et le moyen le plus facile comme le plus rapide, est de mesurer la décomposition de l'eau oxygénée, à condition de se servir d'une eau oxygénée concentrée et parfaitement pure, car la présence d'électrolytes, particulièrement de sels de potassium, tue immédiatement le ferment. On se procure aujourd'hui dans le commerce des eaux oxygénées chimiquement pures, à 100 volumes. On prend une quantité donnée de cette eau, par

exemple 1 centimètre cube dilué dans 10 centimètres cubes d'eau, et l'on constate qu'un centimètre cube de la solution métallique dégage en un temps donné 30 centimètres cubes d'oxygène ; ce nombre pourra être pris comme chiffre indicateur de l'activité. Il est bien entendu que ce chiffre est purement conventionnel, mais il suffit parfaitement pour représenter l'activité du produit, laquelle se trouvera exprimée par des valeurs comparables de 20, 25, 30, 35, etc.

Ce pouvoir, dit G. Bardet, ne doit être considéré que comme une indication momentanée, et il va baissant peu à peu, pendant que la solution se modifie lentement par augmentation du volume des grains, comme il a été dit plus haut. Cependant, il est à remarquer que l'on aurait tort de vouloir attacher une valeur absolue à cette notion, car une solution peut rester sensiblement aussi active après que le dépôt a commencé à se faire. Cette activité, en effet, semble dépendre, comme G. Bardet l'a indiqué, de la petitesse et de la mobilité des particules beaucoup plus que de leur nombre.

D'après les idées que nous nous faisons des liquides destinés à l'injection hypodermique, nous rejetons les solutions troubles et nous avons raison, parce que, dans les solutions d'alcaloïdes par exemple, le trouble indique une altération par décomposition de la matière. Mais ici c'est tout autre chose, et G. Bardet considère comme exagéré de rejeter les solutions métalliques troubles, car ici ce n'est pas

une décomposition qui s'est produite, mais bien un simple dépôt de particules extrêmement fines de métal, qui n'offrent certainement aucun danger.

Les dernières solutions d'argent qui nous ont été données par M. E. de Laire, solutions préparées dans les conditions les plus rigoureuses de propreté chimique, présentent des particules d'une finesse que G. Bardet n'avait pas encore constatée; quand elles déposent, le dépôt est d'une finesse remarquable et ce dépôt est adhérent au verre et si fin que, par agitation, il semble se redissoudre (ce qui n'est probablement qu'une simple apparence). Je n'aurais aucune crainte en me servant de semblables solutions, car l'activité dure tant que le liquide reste coloré, et l'introduction dans les tissus d'aussi petites quantités de corpuscules solides de si fines dimensions, ne me paraît avoir aucun inconvénient.

G. Bardet a pu examiner à la Sorbonne, dans le laboratoire de M. Dongier, des solutions d'argent datant de plus d'une année ; ces solutions sont fort peu colorées; elles étaient restées dans le laboratoire sans qu'on eût pris aucune précaution particulière pour les conserver; le fond de la bouteille était tapissé par un abondant dépôt métallique, et cependant l'examen à l'ultra-microscope dénotait la présence de particules très fines encore très actives, et l'action catalytique avait persisté.

Ces considérations ont leur importance, car nous ne savons si l'on pourra arriver à conserver intactes

les solutions de ferments métalliques pendant très longtemps, et il n'est pas indifférent de savoir que leur activité se manifeste encore après la *casse*, pourvu qu'il reste des particules actives.

5° *Conservation des solutions. Leurs agents de destruction.* — Si le titre d'activité se conserve, quand le dépôt du métal a déjà commencé, il arrive aussi, d'après G. Bardet, que cette activité disparaisse quand cependant rien n'annonce cette désagrégation de la solution ou plutôt cette agrégation des grains mobiles. Chose très curieuse et qui a été mise en lumière par Bredig, les ferments métalliques meurent comme les ferments organisés, comme les levures et comme les enzymes, quand on les chauffe au-dessus de 75° ou quand ils sont soumis à l'action de certains agents toxiques. Leur action catalytique cesse brusquement, sans que pourtant le métal ait paru subir aucune transformation : en effet, la solution garde absolument le même aspect.

C'est que l'acte fermentatif, qui n'est autre chose qu'une action catalytique, ne peut s'accomplir en dehors de certaines conditions physiques et chimiques, et point n'est besoin, d'ailleurs, de l'intervention de corps considérés comme toxiques, dans le sens que nous y attachons d'ordinaire ; il suffit du contact d'électrolytes, de sels très inoffensifs pour produire cette mort du ferment ; c'est ainsi que le chlorure de potassium tue instantanément l'activité diastasique d'une solution de ferments

métalliques. Prenez un tube renfermant de l'eau oxygénée en pleine ébullition causée par l'addition d'un peu de ferment métallique, ajoutez-y une trace de chlorure de potassium : immédiatement le dégagement gazeux s'arrête (G. Bardet).

Ces faits suffisent à expliquer les difficultés de la conservation de ces liquides, car le verre, récipient naturel de tous les produits aqueux, n'est pas sans exercer une influence sur leur activité, et je ne doute pas qu'on doive attribuer à cette action du contenant, la destruction de l'activité de certaines solutions dont nous nous servions et qui cependant, à l'examen extérieur, ne présentaient aucun signe d'altération. C'est également en raison de ces faits qu'il est impossible, ainsi que je le faisais remarquer plus haut, de stériliser les solutions de Bredig par la chaleur ou de les rendre isotoniques, sans leur faire perdre leurs propriétés thérapeutiques.

Telle est, à l'heure présente, l'état de la question des solutions de métaux-ferments ; on voit qu'elle est loin d'être résolue, tant au point de vue physique qu'au point de vue pratique, et qu'elle comporte encore de nombreuses inconnues.

6° *L'unité d'action des divers ferments métalliques.* — Jusqu'à un certain point l'on pourrait comparer cette extrême division des métaux à l'état de la matière contenue dans les tubes de Crookes. On sait que le vide détermine dans les ampoules utilisées en radiologie un état physique particulier de

la matière que l'illustre chimiste anglais a dénommé *état radiant*, et dans lequel les atomes de l'air sont extrêmement écartés, ce qui leur permet des mouvements simples, non contrariés, capables de manifester le maximum d'énergie qu'ils possèdent.

Dans les solutions de métaux colloïdaux, ceux-ci sont divisés presque à l'infini ; les atomes du métal sont, en quelque sorte, libérés, autonomes dans leur activité, et devenus susceptibles, par ce fait même, de développer tout ce qu'ils peuvent donner d'énergie. Cette comparaison semble d'autant plus rationnelle, que la qualité du métal en cause paraît n'avoir qu'une importance secondaire. En principe, ce n'est pas l'or, l'argent, le platine, le manganèse qui agissent, c'est de la *matière à l'état colloïdal ou radiant*, absolument comme dans l'ampoule radioscopique, il importe peu que le gaz contenu soit de l'air raréfié, de l'oxygène ou de l'hydrogène : la seule chose décisive, c'est que le vide soit poussé aussi loin que possible et que les atomes du gaz contenu soient à leur maximum d'écartement.

J'ajouterai cependant que s'il est des propriétés physiologiques communes à toutes les solutions métalliques colloïdales, quel que soit le métal dissous (or, argent, platine, palladium, cuivre, manganèse), il existe pourtant entre elles certaines différences où la nature du métal intervient et qui semblent pouvoir être la source d'applications thérapeutiques spéciales,

ainsi que je le montrerai dans un des chapitres suivants.

V. — Les diastases inorganiques ou ferments métalliques.

Mais laissons de côté les considérations théoriques, si importantes qu'elles soient dans l'espèce, et arrivons de suite au fait capital que Bredig a mis en lumière. La décomposition de l'eau oxygénée par la mousse de platine (Berzélius) ; la transformation du formiate de chaux en hydrogène, acide carbonique et carbonate de chaux par l'iridium et le rhodium finement divisés comme sous l'action de certaines bactéries (Deville et Debray, Hoppe-Seyler) ; la possibilité de l'inversion hydrolytique du sucre de canne par le palladium, le platine, l'or, etc., en état d'extrême division ; l'oxydation de l'alcool en acide acétique par la mousse de platine comme par le mycoderma acéti (de Bary), tous ces faits qu'il serait facile de multiplier, démontraient déjà quelques analogies entre les diastases et les plus fines particules métalliques.

Mais Bredig a élargi le problème, en montrant que les solutions colloïdales métalliques peuvent être assimilées, au point de vue de leur activité, aux diastases préparées par la vie cellulaire des ferments figurés.

Comme ces diastases, les solutions colloïdales métal-

liques peuvent bleuir la teinture de gaïac, rougir le gaïacol, transformer l'hydroquinone en quinone, décomposer le pyrogallol en produits humiques, c'est-à-dire qu'elles possèdent les réactions caractéristiques de ces diastases et sont, comme elles, des agents catalytiques. Aussi, sans vouloir affirmer l'identité des métaux colloïdaux avec les diastases, Bredig pense-t-il que ces solutions colloïdales peuvent être considérées comme des modèles de diastases inorganiques (1).

Les réactions des ferments métalliques sont accélérées, retardées ou inhibées par les agents capables de la même influence sur les diastases, et ces métaux peuvent être empoisonnés par les toxiques des diastases. Bredig et Muller von Berneck ont observé que le platine colloïdal additionné de 13 dix-millionièmes d'iodure de cyanogène, possède moins d'action sur l'eau oxygénée ; une dose de 4 dix-millionièmes réduit encore son activité, et une dose de 1 millionième tue complètement, stérilise en quelque sorte, et d'une manière définitive, le ferment métallique. Quand la dose est inférieure à 20 millionièmes, le ferment métallique peut *guérir*, c'est-à-dire récupérer ses propriétés après élimination du poison.

Les poisons des protoplasmas exercent, dit Bredig, une action entravante sur la catalyse du platine,

(1) Bredig, *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. CXXXII, p. 476, 1901. — *Zeitschrift für physikalische Chemie*, t. II, p. 7, 1900.

et le tableau qu'on dresse pour ces poisons du protoplasma serait sensiblement le même que celui des poisons du platine, et en comparant l'action du sang et du platine colloïdal sur l'eau oxygénée, on trouve que les substances empêchantes ont une action parallèle dans les deux essais, sauf en ce qui concerne quelques corps exceptionnels, comme l'aniline, par exemple.

Le chloroforme, l'alcool éthylique, l'éther, la glycérine, l'alcool amylique, etc., sont à peu près indifférents. Il en est de même du chlorate de potasse.

Il est enfin des corps qui activent les propriétés des ferments métalliques. Ainsi, la présence d'une très petite quantité d'alcali jouit de cette faculté activante. Macinstosh a remarqué que la décomposition catalytique de l'eau oxygénée par l'argent colloïdal, se ralentit au bout d'un certain temps, et ne tarde pas à cesser par suite de l'action chimique de l'eau oxygénée sur le catalyseur ; mais l'addition d'une trace d'alcali remet la décomposition en train (1). L'acide formique, l'acide nitrique très dilué, jouissent aussi de propriétés activantes.

On se souvient que J. Effront a trouvé que l'acide fluorhydrique et les fluorures, à des doses extrêmement faibles, entravaient l'action du ferment lactique et exaltaient celle de la levure, de sorte que ces produits sont couramment employés aujourd'hui dans l'industrie de l'alcool. Nous sommes en train

(1) Macinstosh, *The Journal of physical Chimie*, t. VI, p. 15.

d'étudier leur action sur les ferments métalliques qu'ils *semblent* activer à des doses extrêmement faibles (1).

Les faits précédents laissent donc conclure que des actes que l'on croyait jadis engendrés uniquement par la puissance de la vie, sont réalisables, en dehors de celle-ci, par l'action catalytique des métaux finement divisés dont les réactions sont analogues, sinon absolument similaires à celles des diastases.

Mais, allons encore plus loin. G. Bertrand a découvert que l'une des oxydases les mieux connues, la laccase de l'arbre à laque du Japon, contient dans sa molécule des traces appréciables de manganèse, et que la quantité d'oxygène fixée par une substance oxydable, varie proportionnellement à la quantité de manganèse contenue dans l'oxydase. Retirant ensuite de la luzerne une oxydase très pauvre en manganèse et fort peu active, il est parvenu à accroître singulièrement ses effets, en lui ajoutant un sel de protoxyde de manganèse. Dans l'une de ses expériences, il a fait agir sur 50 centimètres cubes d'une solution d'hydroquinone à 2 p. 100, une même quantité d'oxydase contenant des doses croissantes de manganèse : la quantité d'oxygène fixée a cru régulièrement avec la teneur métallique :

(1) Je rappelle, à ce propos, que dans le traitement des dyspepsies de fermentation, le fluorure d'ammonium, à des doses extrêmement faibles, diminue la formation de l'acide lactique, sans entraver l'action de la pepsine. (Albert Robin, Les maladies de l'estomac. *Deuxième édition*, p. 481, 1904.)

	Quantité de manganèse.	Oxygène fixé.
1er Échantillon.....	0,159 %	19cc,1
2e —	0,129 %	15cc,5
3e —	0,098 %	10cc,6

Une autre expérience a consisté à éliminer de la laccase, par précipitations fractionnées, la plus grande partie du manganèse. La diastase ainsi préparée, ne contenant plus que 26 millionièmes de métal, oxyde très lentement l'hydroquinone; mais il suffit d'ajouter à l'essai quelques milligrammes de sulfate de manganèse pour redonner à la laccase une grande activité.

On doit encore à G. Bertrand et à ceux qui ont poursuivi ses recherches, à A. Trillat (1), entre autres, ces nouvelles constatations, que le manganèse jouit du pouvoir de transporter, à lui seul, de l'oxygène sur certains composés organiques, que parmi ses sels, ceux à acide organique de poids moléculaire élevé, sont les plus actifs et que leur activité augmente en même temps que diminue l'affinité moléculaire de l'acide qui lui est combiné, que le manganèse n'a qu'une action limitée en l'absence d'un alcalin, et que la matière protéique qui lui est combinée dans les oxydases a pour but de maintenir le métal sous la forme la plus propice à son rôle d'oxydant.

A. Trillat montre ensuite que la simple présence d'une matière albuminoïde, de l'albumine du blanc

(1) A. Trillat, Sur l'influence activante de l'albumine dans l'oxydation par le manganèse, *Bulletin de la Société chimique de Paris*, 3e série, t. XXXI-XXXII, p. 807, 1904. — Id. Propriétés des solutions colloïdales organo-métalliques à base de manganèse. *Ibid.*, p. 811.

d'œuf, par exemple, ou de la gélatine ou du sérum sanguin, exerce une influence accélératrice sur l'oxydation par le manganèse, à la condition que la solution contienne une trace d'alcali, parce que ces divers colloïdes ont la propriété d'empêcher le bioxyde de manganèse de se précipiter en présence d'un alcalin et de l'air, contrairement à ce qui se passe en l'absence des colloïdes. L'action favorisante de l'albumine tient donc à ce que celle-ci, empêchant la précipitation du métal, le maintient dans un état colloïdal éminemment favorable à son activité.

Les solutions organo-métalliques à base de manganèse, préparées suivant le procédé de A. Trillat en unissant le métal à une matière albuminoïde ou à certains colloïdes, en présence d'un alcali, présentent donc des propriétés qui les rapprochent des solutions oxydasiques d'origine vitale. En présence du pyrogallol, elles donnent une quantité d'acide purpurogallique supérieure à celle qui peut résulter de la mise en œuvre de l'oxygène contenu dans le sel de manganèse, ce qui prouve, comme le dit A. Trillat, que pendant la réaction, l'oxyde de manganèse albumineux a pris l'oxygène à l'air pour le fixer sur le pyrogallol, c'est-à-dire a joué le rôle d'oxydase.

A. Trillat a encore montré que l'oxydation des substances à fonction phénolique s'accompagne d'un dégagement d'acide carbonique. Il imbibe une éponge d'un mélange de la solution organo-métallique avec une solution d'acide tannique, et l'intro-

duit dans une éprouvette placée sur le mercure et renfermant une certaine quantité d'air. Le premier acte de la réaction qui intervient, est l'absorption de l'oxygène de l'air ; puis après un certain temps, on constate la présence d'acide carbonique dans l'éprouvette. L'acide tannique a donc *respiré* un instant, de par le fait de la solution organo-manganésienne.

La plupart des propriétés des oxydases métalliques sont détruites par la chaleur. La solution albumineuse d'oxyde de manganèse chauffée à 105° reste claire sans aucun louche. Mais exposée à l'air, elle ne brunit plus, ne donne plus ou peu la réaction du gayac, ni celle du dérivé tétraméthylé du diphénylméthane (1). A la longue, elle tend à reprendre, mais très lentement, une faible partie de ses propriétés.

Il en est de même des hydrosols électriques ; ils perdent la plus grande partie de leur activité par l'ébullition. Ce fait a une grande importance, car plus d'une déconvenue pourra se produire, si le médecin se sert d'une de ces solutions déséquilibrées.

L'aspect physique des solutions n'est pas une absolue garantie de la conservation de leur énergie, car une solution d'or chauffée à 110° pour être stérilisée, perd une grande partie de ses propriétés catalytiques sans perdre son aspect physique antérieur. D'autre

(1) A. TRILLAT, *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1903.

part, elles ne se conservent actives que pendant un temps relativement court, puisque même en ampoules, elles laissent plus ou moins lentement déposer le précipité métallique. On ne saurait donc trop recommander de contrôler l'activité de la solution qu'on emploie, par un essai sur l'eau oxygénée ou le pyrogallol.

Par conséquent, en modifiant l'état physique des métaux par l'électricité (solutions colloïdales ou hydrosols), ou en combinant des métaux avec des matières albuminoïdes (organosols), la chimie peut créer de toutes pièces des diastases hydratantes et oxydo-réductrices, aussi actives que les diastases organiques. La présence, en quantité infiniment faible, d'un métal dans l'état physique particulier, dit jusqu'à présent état colloïdal, paraît nécessaire à l'accomplissement de certains actes fermentatifs, peut-être-même de tous les actes fermentatifs liés à l'état de vie.

Cette notion est grosse de conséquences et tend à éclairer, d'un jour tout nouveau, le mystère des actes de la vie. Elle nous fait entrevoir le rôle, jusqu'ici très obscur, des traces de corps simples combinés à la matière organique dans les tissus vivants.

On sait qu'Armand Gautier a trouvé de l'arsenic dans un grand nombre d'organes, ainsi que dans la plupart de nos aliments, que l'iode est le métalloïde du corps thyroïde, que le cuivre existe normalement

dans le foie, que le sang renferme des traces de manganèse, et que le fer se rencontre pour ainsi dire dans tous les tissus de l'organisme. On comprend maintenant que ces métaux, même aux doses presque infinitésimales auxquelles on les rencontre parfois, soient capables d'exercer une influence plus ou moins considérable sous les réactions assimilatrices et désassimilatrices dont l'ensemble constitue la nutrition élémentaire, et il n'en faut pas davantage pour soulever un petit coin du voile qui obscurcit à nos yeux l'œuvre de la vie, et donne quelque corps au vieil emblème de la force vitale.

Armand Gautier, dans ses belles pages sur la conception du mécanisme de la vie, écrit que celle-ci paraît résulter ou se traduire par un ensemble de fermentations se produisant dans les cellules et les plasmas de l'être, avec cette condition que chacun des actes fermentatifs de la cellule concourt au fonctionnement de l'individu tout entier. La maladie dérive de l'inharmonie fonctionnelle résultant, soit de l'intervention des ferments microbiens, soit de désordres dans les mécanismes directeurs des organes et des fonctions.

Ne peut-on se demander si la présence du métal n'est pas parallèle à toutes les fonctions vitales, et si un état physique spécial de ce métal n'est pas l'intermédiaire qui unit la matière inorganique à la matière organique et même à la matière vivante?

CHAPITRE II

DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DES DIASTASES ORGANIQUES

I. — Considérations générales.

Maintenant, on entrevoit plus facilement la lueur qui nous a dirigés, G. Bardet et moi, dans les recherches entreprises pour appliquer à la thérapeutique les notions nouvelles exposées dans le chapitre précédent.

Puisque les ferments solubles sont les metteurs en train d'un grand nombre des actes chimiques corrélatifs de la vie, puisqu'ils sont, par conséquent, des agents essentiels de la défense organique, particulièrement en ce qui concerne les diastases hydratantes et oxydo-réductrices n'y a-t-il pas lieu de supposer que leur genèse organique est diminuée dans certains cas pathologiques ou que leur quantité, quoique normale ou même augmentée, est insuffisante devant l'œuvre plus énergique de défense qu'ils doivent alors accomplir?

Et puisque les solutions organo-métalliques et les métaux à l'état colloïdal sont de véritables diastases, plus actives peut-être que les diastases

naturelles, n'y aurait-il pas grand avantage, à substituer à celles-ci, dans les cas pathologiques où leur utilité serait reconnue, les ferments métalliques si faciles à préparer, dont l'activité est dosable sans difficulté, et dont on peut, à volonté, faire varier l'énergie latente?

Pour répondre à cette question, il importe d'abord de déterminer les effets physiologiques de ces diastases organiques sur la nutrition élémentaire ; puis de rechercher si les ferments métalliques agissent de la même manière. Ces deux points établis, il faudra — suivant la méthode que j'ai maintes fois exposée — tirer des effets physiologiques constatés les indications thérapeutiques dominantes des ferments métalliques, puis montrer que l'observation clinique les réalise, et que l'identité thérapeutique existe encore entre les deux classes de ferments.

J'ai donc étudié les effets des ferments organiques et métalliques sur les échanges généraux, les échanges respiratoires, la tension artérielle, le pouls et la température, après m'être assuré, par des expériences préliminaires chez les animaux, que ces agents ne provoquaient aucune réaction fâcheuse et que leur usage prolongé n'était passible d'aucun accident appréciable.

Les dissolutions organo-métalliques précipitées par l'alcool donnent une sorte de coagulum qui entraîne 93 p. 100 du poids de manganèse primitivement ajouté (A. Trillat) et qui lavé et soigneusement

séché peut se redissoudre et conserver les mêmes réactions que la solution primitive ; mais je n'ai usé que de cette dernière, mise en ampoules stérilisées, au moment de sa fabrication, et j'ai choisi les *voies sous-cutanée et intraveineuse* comme mode d'introduction, réservant d'examiner plus tard les effets des ferments métalliques précipités, plus aptes à l'introduction buccale ou rectale.

Comme ferments organiques, je me suis servi, soit de ferments extraits de la pomme de terre, soit de diastases extraites de la levure de bière, dosées suivant leur pouvoir de décomposition vis-à-vis de l'eau oxygénée, et obligeamment préparées par J. Bruhat. Elles ont été introduites aussi par la voie hypodermique.

La première série d'observations faite avec ces diastases organiques a été pratiquée sur deux tuberculeux pulmonaires au 1er degré, ayant un excellent appétit et en parfait état général. Ces solutions dégageaient, l'une deux volumes, l'autre six volumes d'oxygène pour un volume de solution.

II. — **Examen sommaire des effets des diastases de la levure, d'après l'examen clinique de l'urine.**

Quand, après l'injection de 2 à 5 centimètres cubes de diastases de levure dégageant 6 volumes d'oxygène par centimètre cube, on recueille, de deux en deux

heures, les urines du sujet, et qu'on traite celles-ci par l'acide nitrique, en laissant couler le réactif le long des parois du verre, suivant le procédé jadis préconisé par GUBLER pour la recherche de l'albumine au lit du malade, on constate une série de faits, sinon constants, du moins assez fréquents pour être institués en règle.

Suivant les sujets, les phénomènes se produisent plus ou moins tôt après l'injection, tantôt après deux heures, tantôt et le plus souvent après quatre ou six heures, tantôt après huit à douze heures. Ils sont aussi de durée variable, soit n'apparaissant qu'une seule fois, soit se montrant dans les urines de plusieurs émissions consécutives.

Ces phénomènes sont :

1° La formation au-dessus de l'acide nitrique qui occupe le fond du verre où il est descendu du fait de sa densité et du mélange d'acide nitrique et d'urine qui lui est superposé — d'un *anneau blanc d'acide urique*, d'épaisseur variable, atteignant parfois un centimètre de hauteur ;

2° L'apparition, au-dessous de ce diaphragme d'acide urique, d'une zone bleu noirâtre, bleu rougeâtre ou violacée dont la coloration est due à une grande quantité d'*indoxyle* mélangé ou non du dérivé rouge de l'indoxyle.

3° La formation du *givre d'urée* de GUBLER quand on laisse couler un peu du contenu du verre sur ses parois extérieures. Au bout d'une dizaine de minutes,

il se forme, aux points où le mélange à coulé, des traînées recouvertes de fins cristaux de nitrate d'urée formant une sorte de givre sur le verre. Dans quelques cas, et spécialement dans la pneumonie, dans la grippe, et dans le rhumatisme articulaire aigu, on voit dans le fond du verre, se déposer plus ou moins rapidement des masses brillantes, d'apparence micacée, qui se réunissent en un *culot de nitrate d'urée*.

La formation de ce culot est exceptionnelle chez les individus sains. Givre et culot de nitrate d'urée sont l'indice d'une augmentation de l'urée urinaire. Le givre se produit quand l'urine renferme 30 grammes d'urée par litre ; le culot, quand la quantité d'urée atteint 40 grammes. La quantité d'urée nécessaire pour donner le givre ou le culot varie suivant la température extérieure. Tous deux se produisent plus fréquemment en hiver qu'en été. Dans la saison chaude, il est nécessaire de mettre le verre d'urine pendant une demi-heure dans un local frais, avant de faire la réaction.

4° L'apparition irrégulière, toujours temporaire, d'une quantité d'*albumine* fort minime, presque indosable, qui se montre à des moments fort variables, depuis deux heures jusqu'à vingt heures après l'injection. Cette albuminurie temporaire, exceptionnelle chez les sujets sains, s'observe avec quelque fréquence dans les cas pathologiques, sans qu'il me soit encore possible de déterminer les conditions de son apparition. Jamais, elle ne s'est prolongée et

elle n'a entraîné aucun incident. D'autre part, j'ai souvent remarqué, dans différents états morbides, que l'injection de diastase diminuait ou faisait même disparaître une minime albuminurie antérieure, quand celle-ci était constituée surtout par de la globulinurie.

Tous ces phénomènes ne sont pas constants ; il est même quelques cas où aucun d'eux ne se produit, mais ces cas sont l'exception. Parfois, on observe leur série complète, parfois on n'en rencontre qu'un ou deux, et c'est toujours l'apparition du diaphragme d'acide urique ou la formation d'une plus ou moins grande quantité d'indoxyle urinaire. L'albuminurie est le phénomène qui manque le plus souvent. Si l'on pratique les injections pendant huit à dix jours de suite, ils finissent par s'atténuer peu à peu pour reparaître si l'on reprend l'expérience après quelques jours de repos.

BOSTON MEDICAL LIBRARY SEP 28 1916

On peut déjà résumer comme suit les résultats de ce rapide examen clinique des urines après les injections de diastases organiques. Elles produisent :

1° Une augmentation de l'acide urique qui peut, dans certaines maladies, comme la pneumonie, atteindre le double et le triple du chiffre physiologique ;

2° Une formation considérable d'indoxyle ou de son dérivé rouge ;

3° Une décharge d'urée pouvant atteindre des chiffres importants chez les pneumoniques, les rhumatisants, les grippés, etc. ;

4° Exceptionnellement, une albuminurie transitoire et minime, ou la disparition du moins temporaire d'une globulinurie antérieure.

Avant de chercher à interpréter ces phénomènes, il est nécessaire de faire l'étude complète des échanges généraux et des échanges respiratoires qui nous fourniront des documents nouveaux et capables d'éclairer l'explication de ces faits si curieux.

III. — Action des diastases de la levure sur les échanges généraux.

En considérant dans leur ensemble les effets produits sur les échanges généraux par l'injection de ferments solubles extraits de la levure, on observe les modifications suivantes (Tableaux n^os^ I et II) :

1° Pendant la durée des injections.

A. — Le résidu solide et le résidu organique augmentent, pendant que le résidu inorganique diminue :

	Avant	Pendant	Variations %
RT. par 24 h. et kil. de poids.	1 gr. 330	— 1 gr. 445	+ 8 64
RO — —	0 gr. 813	— 0 gr. 999	+ 22 87
RI — —	0 gr. 527	— 0 gr. 446	— 15 37

D'où suractivité portant sur les échanges organiques, avec diminution sur les échanges inorganiques.

B. — L'azote total et l'urée diminuent légèrement dans un cas et s'élèvent sensiblement dans l'autre.

TABLEAU N° I. — **Action des diastases de levure sur les échanges généraux (2 centimètres cubes de diastases dégageant 2 volumes d'O^2 par centimètre cube).**

DÉSIGNATION DES ÉLÉMENTS DOSÉS.	AVANT (moyennes de 4 j.). Par 24 h.	AVANT (moyennes de 4 j.). Par kil. de poids.	PENDANT (moyennes de 8 j.). Par 24 h.	PENDANT (moyennes de 8 j.). Par kil. de poids.	APRÈS (moyennes de 4 j.). Par 24 h.	APRÈS (moyennes de 4 j.). Par kil. de poids.
Quantité	2350cc		2200cc		2500cc	
Densité	1015,5		1015		1015	
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Résidu total	71,910	1,382	74,800	0,415	76,500	1,456
— organique	45,355	0,872	50,600	0,960	47,750	0,909
— inorganique	26,555	0,510	24,200	0,455	28,750	0,547
Acidité apparente (en Ph^2O^5) (1)	3,877	0,074	3,960	0,075	3,000	0,057
— réelle id.	9,870	0,189	8,360	0,158	10,000	0,190
Azote total	16,568	0,318	16,060	0,304	17,500	0,333
Urée	31,325	0,602	29,700	0,563	35,000	0,666
Acide urique	0,235	0,004	0,484	0,009	0,550	0,010
Matières azotées autres que l'urée	4,801	0,092	5,100	0,096	2,670	0,050
Matières ternaires	8,993	0,173	15,316	0,290	9,530	0,181
Acide phosphorique total	3,877	0,074	2,970	0,056	2,500	0,047
— — des alcalis.	3,290	0,063	2,310	0,043	2,250	0,042
— — des terres.	0,587	0,011	0,660	0,013	0,250	0,005
Chlorure de sodium	16,685	0,320	16,280	0,307	20,500	0,390
Acide sulfurique total	4,013	0,077	4,360	0,082	4,207	0,080
Soufre incomplètement oxydé (en SO^4H^2)	0,564	0,010	0,871	0,016	0,255	0,005
Acide sulfurique préformé	3,280	0,063	3,331	0,063	3,847	0,073
— — conjugué	0,169	0,003	0,158	0,003	0,105	0,002
Chaux	0,407	0,007	0,537	0,010	0,462	0,009
Magnésie	0,287	0,005	0,262	0,005	0,208	0,004

RAPPORTS D'ÉCHANGE.	AVANT.	PENDANT.	APRÈS.
	%	%	%
Urée : Résidu total	43,0	39,0	45,0
Coefficient d'utilisation azotée	88,0	85,0	92,0
— de toxicité urinaire	12,0	12,6	6,1
— de mobilisation azotée	160,0	150,0	164,0
Az. d'acide urique : Az. total	0,47	1,0	1,04
Acide urique : Ph^2O^5 des alcalis.	7,1	9,5	24,0
Coefficient de déminéralisation	36,9	32,3	37,5
— plasmatique	23,2	21,7	26,7
— protoplasmatique	13,7	10,6	10,8
Matières ternaires : Résidu organique	19,8	30,0	20,0
Ph^2O^5 : Az. total	23,4	18,4	14,3
Ph^2O^5 des terres : Ph^2O^5 total	15,1	22,2	10,0
Cl : Az. total	61,0	61,0	64,0
Coefficient d'oxydation du soufre	86,0	80,0	94,0
— d'activité biliaire	24,2	27,1	24,0
— des fermentations putrides	4,6	3,6	2,4
Chaux : Az. total	2,4	3,3	2,7
Magnésie : Az. total	1,7	1,6	1,2
Acidité app. : Azote total	23,0	24,0	17,0
— réelle : Az. total	59,0	53,0	57,0
— app. : Acidité réelle	39,0	46,0	30,0

(1) Je dose l'acidité avec la phénolphtaléine comme indicateur, à l'aide d'une solution titrée de soude. La quantité de

TABLEAU N° II. — Action des diastases de levure sur les échanges généraux (2 centimètres cubes de diastase dégageant 6 centimètres cubes d'O^2 par centimètre cube).

DÉSIGNATION DES ÉLÉMENTS DOSÉS.	AVANT (moyennes de 4 j.). Par 24 h.	AVANT (moyennes de 4 j.). Par kil. de poids.	PENDANT (moyennes de 8 j.). Par 24 h.	PENDANT (moyennes de 8 j.). Par kil. de poids.	APRÈS (moyennes de 4 j.). Par 24 h.	APRÈS (moyennes de 4 j.). Par kil. de poids.
Quantité	1l,500	31cc	1l,275	26cc	1l,200	24cc
Densité	1020	»	1024,2	»	1028,5	»
Résidu total	61,800	1,278	71,880	1,476	71,40	1,481
— organique	36,450	0,754	50,58	1,038	48,36	1,003
— inorganique	25,350	0,524	21,30	0,438	23,04	0,478
Acidité apparente	2,400	0,049	»	»	3,72	0,077
— réelle	6,000	0,125	»	»	7,20	0,149
Azote total	12,300	0,254	12,990	0,266	15,240	0,316
Urée	21,900	0,453	23,991	0,492	27,360	0,567
Acide urique	0,450	0,009	0,373	0,007	0,744	0,015
Matières azotées autres que l'urée	4,425	0,091	4,190	0,086	5,600	0,116
Matières ternaires	9,675	0,200	22,40	0,459	14,556	0,300
Acide phosphorique total	1,275	0,026	2,103	0,043	2,400	0,049
— des alcalis	0,450	0,009	»	»	1,620	0,033
— des terres	0,825	0,017	»	»	0,780	0,016
Chlorure de sodium	20,100	0,415	14,751	0,302	15,600	0,323

RAPPORTS D'ÉCHANGE.	AVANT.	PENDANT.	APRÈS.
	%	%	%
Urée : Résidu total	35,0	»	38,0
Coefficient d'utilisation azotée	82,9	86,1	83,3
— de toxicité urinaire	15,8	12,9	15,0
— de mobilisation azotée	206,0	152,0	151,0
Az. d'acide urique : Az. total	1,2	0,95	1,5
Acide urique : Ph^2O^5 des alcalis	100,0	»	45,7
Coefficient de déminéralisation	41,0	29,6	32,2
— plasmatique	32,0	20,5	21,8
— protoplasmatique	8,0	9,1	10,4
Matières ternaires : Résidu organique	26,5	44,2	30,0
Ph^2O^5 : Az. total	10,3	16,1	15,7
Ph^2O^5 des terres : Ph^2O^5 total	64,0	»	32,0
Cl : Az. total	100,0	68,8	62,0
Acidité app. : Az. total	19,0	»	24,0
— réelle : Az. total	49,0	»	47,0
— app. : Acidité réelle	40,0	»	51,0

Il est à remarquer que la diminution porte sur le cas où l'on a employé des diastases moins actives, dégageant deux volumes d'oxygène au lieu de six.

C. — L'acide urique et les matières azotées autres que l'urée diminuent aussi dans un cas pour s'élever dans l'autre. La diminution a lieu dans le cas où furent employées les diastases à six volumes.

D. — Les matières ternaires incomplètement oxydées augmentent dans les deux cas et d'une façon vraiment trop considérable pour qu'on puisse l'attribuer à l'erreur qui vicie toujours le dosage de ces matières ternaires par différence :

	Avant	Pendant	Variations %
Matières ternaires	0 gr. 186	— 0 gr. 374	+ 101,07

Cet excès comporte une diminution dans l'oxydation organique des matières ternaires, étant donné que leur quantité n'a pas varié dans l'alimentation, pendant l'expérience.

E. — L'acide phosphorique total diminue dans un cas et augmente dans l'autre.

F. — Les rapports d'échange n'offrent des variations concordantes qu'en ce qui concerne les coefficients de mobilisation azotée, de déminéralisation plasmatique, et le rapport des ternaires aux matières organiques totales. Les deux coefficients diminuent, le rapport augmente.

2° APRÈS LES INJECTIONS.

A. — Le résidu total et le résidu organique restent

supérieurs à leur taux primitif, mais le résidu inorganique, d'abord abaissé, tend à se relever.

B. — Les échanges azotés augmentent très sensiblement, comme on en peut juger par l'élévation des chiffres de l'azote total et de l'urée :

	Avant	Après	Variations %
Azote total	0gr,286	— 0gr,324	+ 13.28 %
Urée	0gr,527	— 0gr,616	+ 14.99 %

L'évolution de l'azote désintégré s'améliore sensiblement, puisque le coefficient d'utilisation azotée passe, en moyenne, de 85,45 p. 100, à 87,7 p. 100.

C. — L'acide urique s'élève de 0gr,0065 à 0gr,0125, soit de 92,37 p. 100 et son rapport à l'azote total monte de 0,835 p. 100 à 1,27, soit de 52 p. 100, ce qui exprime un surcroît d'activité leucocytaire et une plus grande désassimilation des organes riches en nucléine et en principes collagènes.

D. — La moindre oxydation des matières ternaires, sans être aussi remarquable que pendant les injections de diastases, est encore très manifeste, puisque la moyenne des ternaires atteint 0gr,240, au lieu de 0gr,186, soit encore 29 p. 100 d'augmentation. De même, le rapport des matières ternaires au résidu organique total monte à 25 p. 100, au lieu de 23,15 p. 100.

E. — Le rapport de l'acide phosphorique lié aux terres à l'acide phosphorique total, diminue sensiblement dans les deux expériences.

TABLEAU N° III. — **Action des diastases de la levure sur les échanges respiratoires, 1er cas (2 centimètres cubes de diastase dégageant 2 volumes d'oxygène par centimètre cube).**

ÉLÉMENTS DU CHIMISME RESPIRATOIRE.	AVANT la période des injections. — Moy. de 4 jours.	PENDANT la période des injections. — Moy. de 8 jours.	APRÈS la période des injections. — Moy. de 4 jours.	VARIATIONS p. 100. Pendant.	VARIATIONS p. 100. Après.
Ventilation pulm. — par kil.-minute.	74cc,26	66cc,85	66cc,16	— 10 »	— 10,89
Acide carbonique produit — .	2cc,32	2cc,28	2cc,22	— 1,72	— 4,31
Oxygène total consommé — .	2cc,95	2cc,50	2cc,79	— 15,29	— 5,42
— consommé par les tissus. — .	0cc,63	0cc,32	0cc,57	— 49,20	— 9,52
Totalité des échanges — .	5cc,27	4cc,78	5cc,01	— 9,29	— 4,93
Quotient respiratoire — .	0,786	0,912	0,795	+ 16,03	— 1,14

TABLEAU N° IV. — **Action des diastases de la levure sur les échanges respiratoires (2 centimètres cubes de diastase dégageant 6 volumes d'oxygène par centimètre cube).**

ÉLÉMENTS DU CHIMISME RESPIRATOIRE.	AVANT la période des injections. — Moy. de 4 jours.	PENDANT la période des injections. — Moy. de 8 jours.	APRÈS la période des injections. — Moy. de 4 jours.	VARIATIONS p. 100. Pendant.	VARIATIONS p. 100. Après.
Ventilation pulm. — par kil.-minute.	164cc,3	150cc,6	144cc,2	— 8,33	— 12,23
Acide carbonique produit — .	3cc,72	3cc,096	3cc,57	+ 6,45	— 4,03
Oxygène total consommé — .	3cc,97	3cc,74	3cc,78	— 5,79	— 3,78
— consommé par les tissus — .	0cc,25	0	0cc,21	— 100 »	— 16 »
Totalité des échanges — .	7cc,69	7cc,70	7cc,35	»	— 4,42
Quotient respiratoire — .	0,936	1,058	0,944	+ 13,03	+ 0,85

IV. — Action des diastases de la levure sur les échanges respiratoires.

Avant d'interpréter les résultats des recherches précédentes, examinons les effets des injections hypodermiques des diastases organiques sur les échanges respiratoires. Ces effets sont consignés dans les tableaux N^os^ III et IV. Le essais ont porté sur les mêmes sujets et ont été pratiqués en même temps que les dosages urinaires. Le chimisme respiratoire était examiné chaque jour. Les chiffres des tableaux donnent les moyennes pour chacune des périodes.

Diminution de la ventilation, de l'oxygène consommé total, de l'oxygène absorbé par les tissus et de la totalité des échanges, augmentation du quotient respiratoire, telles sont les constantes modifications du chimisme respiratoire.

Cette diminution de l'oxygène consommé sous tous ses modes est bien le trait dominant de l'action des diastases sur le chimisme respiratoire, et l'on peut dire qu'il tient sous sa dépendance toutes les autres modifications chimiques de celui-ci.

L'acide carbonique formé tend à augmenter légèrement dans le second cas, pendant l'effet des diastases, malgré la diminution de l'oxygène consommé total. Non seulement, dans ce cas, il n'y a pas eu trace d'oxygène absorbé par les tissus, mais la formation de l'acide carbonique a exigé tout l'oxygène consommé total, plus 0^cc^,22 d'oxygène qui ont

dû être empruntés par kilogr.-minute à l'organisme lui-même, à moins que l'excès d'acide carbonique n'ait été directement engendré par le dédoublement des corps oxygénés de l'organisme, ce qui est une autre manière de lui emprunter de l'oxygène.

En général, cette diminution de l'oxygène consommé total comporte une diminution parallèle, quoique moins accentuée, de l'acide carbonique formé, mais elle comporte surtout un abaissement plus ou moins considérable de l'oxygène absorbé par les tissus, d'où le relèvement du quotient respiratoire.

Moindre consommation de l'oxygène, utilisation plus complète de celui-ci pour la formation de l'acide carbonique, c'est-à-dire pour l'oxydation des ternaires, au point que dans un cas cette oxydation a dû se faire aux dépens d'une portion de l'oxygène organique; enfin diminution considérable de l'oxygène destiné à brûler les tissus, à former de l'eau et des produits fixes divers.

D'une manière générale, ces divers caractères sont plus accentués pendant la période des injections hypodermiques, mais ils persistent au moins durant les quatre jours qui suivent leur cessation.

V. — Les effets des diastases organiques sur la nutrition.

Comparons maintenant les modifications subies par les échanges respiratoires avec celles qui portent sur les échanges généraux.

Il semblerait, étant donnée la diminution de tous les modes du chimisme respiratoire, qu'une évolution parallèle dût se produire dans les échanges généraux. Nous venons de voir qu'il n'en est rien, puisqu'en regard d'une diminution de l'oxygène total consommé variant de 5,79 à 15,29 p. 100, l'azote total de l'urine augmente de 13,28 p. 100, l'urée de 14,99 p. 100 et les matières ternaires de 101,07 p. 100. Et notons ce fait important que l'azote total et son coefficient d'utilisation s'élèvent alors que l'oxygène consommé par les tissus diminue de 49,20 p. 100 dans un de nos cas et que, dans l'autre, une portion de l'oxygène destiné à former de l'acide carbonique, c'est-à-dire à brûler les ternaires, a dû être emprunté à l'organisme lui-même.

Ce fait enchaîne deux conséquences.

La *première*, c'est que, comme l'a parfaitement établi Armand Gautier (1), la majeure partie des tissus est non pas directement *oxydante*, mais *oxydo-réductrice* et que la cellule animale, comme la végétale, peut par elle-même et en dehors de toute excitation apportée par l'oxygène, fonctionner comme une cellule bactérienne anaérobie. Ces phénomènes de réduction se passent à l'intérieur même de la cellule, et ce n'est qu'ultérieurement que les produits encore oxydables, dérivés des albuminoïdes des protoplasmas, tels que le glycogène et les graisses,

(1) Armand Gautier, Leçons de chimie biologique normale et pathologique, 2e *édition*, p. 733. Paris, 1897.

subiront à la périphérie de la cellule où ils s'accumulent, la transformation définitive qui les amène à l'état d'acide carbonique et d'eau, en même temps que les ternaires de l'alimentation et ceux qui proviennent de l'organisme lui-même.

Tous ces actes, quels qu'ils soient, ont pour agents des diastases formées par la vie cellulaire. Ils affectent donc un rapport direct avec la quantité ou la qualité des diastases que cette vie cellulaire est apte à engendrer, et cette aptitude, que les diverses conditions pathologiques ne peuvent pas ne pas influencer en plus ou en moins, apparaît comme un élément sur lequel la thérapeutique devra exercer son action, si l'on connaît, d'une part, le sens de sa déviation, d'autre part le moyen de la diminuer ou de l'exalter.

Et cette *deuxième conséquence* apparaît que les diastases extraites de la levure possèdent soit directement, soit par le renfort qu'elles apportent, le pouvoir d'activer les propriétés réductrices de la cellule vivante, de favoriser l'utilisation de l'azote organique, en améliorant l'évolution qui le porte à l'état définitif d'urée, et de diminuer les oxydations des ternaires en restreignant l'apport de l'oxygène.

L'examen des échanges généraux permet encore d'introduire d'autres *conclusions*, à savoir que les diastases organiques augmentent *la formation et l'élimination de l'acide urique*, ce qui est corrélatif d'une plus grande activité leucocytaire et par conséquent d'une nutrition activée des organes riches en nucléine ; qu'elles dimi-

nuent la *déminéralisation organique* et la quantité de matières minérales nécessaires à la mobilisation de l'azote ; qu'elles accroissent l'*acidité réelle* de l'urine, ce qui est en rapport avec la *désalcalinisation du sang* produite par l'excès de ternaires incomplètement oxydés qui s'éliminent, pour une part, à l'état d'acides salifiés par les bases des plasmas; enfin que suivant les cas, les effets de diastases se manifestent, avec leur maximum d'intensité, soit pendant la période des injections, soit pendant les jours qui les suivent.

Ajoutons encore, à titre d'*indications d'attente*, et en nous fondant sur une seule observation, que l'*activité biliaire* semble augmenter, que le *coefficient d'oxydation du soufre* diminue d'abord pour s'élever ensuite, et que la diminution du *coefficient des fermentations putrides* paraît annoncer que les fermentations génératrices d'indol, de scatol et de phénol sont en sensible diminution. La *chaux* et ses rapports augmentent ; la *magnésie* et ses rapports diminuent.

L'étude des échanges généraux confirme et complète les notions déjà fournies par l'examen clinique des urines.

On se souvient qu'elles révélaient déjà une grande augmentation de l'urée et de l'acide urique. Mais il est un autre fait qui mérite notre attention, c'est que les *produits indoxyliques* sont engendrés, du fait des diastases, en quantités parfois énormes.

Comment expliquer leur genèse en de pareilles proportions?

On ne peut invoquer ici les fermentations digestives, puisque l'examen du chimisme stomacal ne révèle aucune modification pendant et après les injections des diastases organiques et que les fonctions intestinales ne subissent, de leur fait, aucun trouble appréciable. Il faut donc se résigner à admettre que les diastases induisent dans le mode de désassimilation plus rapide qu'elles imposent aux albuminoïdes, des modifications spéciales dont les produits indoxyliques sont l'un des termes, comme si, par exemple, ces produits étaient les témoins de l'activité des processus d'hydratation oxydo-réductrice dont ils serviraient — dans le cas où cette hypothèse serait vérifiée — à mesurer l'intensité. A l'appui de cette vue, ne savons-nous pas déjà qu'il se forme de l'indol, origine des indoxyles, dans la décomposition de l'albumine par les cellules anaérobies?

Les produits indoxyliques s'éliminent conjugués, en partie, avec l'acide sulfurique sous la forme d'indoxylsulfate de potasse, et pour le reste, combinés à l'acide glycuronique. Comme, dans mes analyses, la quantité de l'acide sulfurique conjugué, loin d'augmenter sous l'effet des injections de diastases, diminue au contraire, d'une manière indéniable, il est de toute nécessité que les produits indoxyliques s'éliminent alors copulés à l'acide glycuronique.

Or, quelle est l'origine de cet acide glycuronique?

D'après Armand Gautier (1), « la glycose qui se produit dans l'économie, tend sans cesse à disparaître

en se transformant en acides divers, malonique, tartronique, oxalique, etc., dont les radicaux conjugués à l'urée donnent des corps de la série urique, tandis qu'une plus grande partie encore s'oxyde sous forme d'acide carbonique et d'eau ou se change en graisse. Mais lorsqu'on fait absorber aux animaux certains produits, tels que les phénols, phénétols, camphre, chloral, chloroforme, etc., qui, tous, ont la propriété d'arrêter le mouvement nutritif et la *destruction par oxydation des principes des tissus*, on voit apparaître dans les urines, unis à la potasse, une série d'acides provenant de la soudure de ces composés à un radical emprunté à un acide remarquable, l'acide glycuronique $C^6H^{10}O^7$ qui représente la glycose où un atome d'O est venu remplacer deux atomes d'H (1) ».

L'acide glycuronique serait donc, comme les corps indoxyliques, un élément d'origine anaérobie, puisqu'il se produit dans des conditions qui retardent les oxydations et que l'atome d'oxygène qu'il contient en plus que la glycose, ne provient pas de l'oxygène inspiré. Il n'y a rien que de rationnel à penser qu'engendrés dans le même acte, ils se conjuguent aussitôt. Et nous trouvons dans ces faits la confirmation de ce que viennent de nous apprendre les échanges généraux et respiratoires, au sujet du mode intime d'action des diastases organiques.

(1) Armand Gautier, Leçons de chimie biologique normale et pathologique, 2e *édition*, p. 263. Paris, 1897.

Enfin, les mêmes faits viennent ruiner, une fois de de plus, l'invraisemblable théorie qui attribue aux produits indoxyliques une origine hépatique, et en fait un symptôme de l'insuffisance fonctionnelle du foie, quand, au contraire, tout s'accorde pour accorder aux diastases organiques une action stimulante sur les fonctions de cet organe.

VI. — Action des diastases de la levure sur la constitution du sang.

Le sang a été examiné dans sa composition chimique et dans sa constitution anatomique.

Le Tableau n° V condense les moyennes des dosages pratiqués chez nos deux sujets.

Du côté de la *composition chimique*, nous notons une augmentation du résidu total, portant également sur les principes organiques et inorganiques, puis une élévation de l'hémoglobine et de pouvoir amylolytique.

En ce qui concerne la *composition morphologique*, les hématies ne varient pas et les globules blancs diminuent. La *formule leucocytaire* varie dans le sens d'une augmentation des polynucléaires et d'une diminution des mononucléaires. Il est nécessaire d'ajouter que les analyses chimiques et les numérations globulaires ont été pratiquées après une période d'injections de huit jours de durée.

TABLEAU N° V. — **Action des diastases de la levure sur la constitution du sang.**

COMPOSITION CHIMIQUE.	AVANT.	APRÈS.
Eau	775gr,07	741gr,32
Résidu total (A)	224gr,93	258gr,68
— organique (B)	215gr,54	248gr,11
— inorganique (C)	9gr,39	10gr,57
Chlorures (ou NaCl) (D)	4gr,44	4gr,43
Hémoglobine	12 %	14 %
C : A	4,15 %	4,08 %
D : C	44,19 %	41,9 %
Pouvoir lipasique	13	13
— amylolytique	0,115	0,190
Densité	1,055	1,060

CONSTITUTION ANATOMIQUE.	AVANT.	APRÈS.
Globules rouges	4.836.000	4.929.000
— blancs	4.960	3.720
— mononucléaires	46,1 %	41,5
— polynucléaires	50,7 %	56,6 %
— éosinophiles	3,0 %	1,9 %

VII. — **Action des diastases de la levure sur la température, le pouls, et la tension artérielle.**

Les injections hypodermiques de diastases de la levure ne sont pas douloureuses. Chez les sujets sains et chez les tuberculeux tout à fait au début de leur maladie et non fébriles, elles ne provoquent aucune modification sensible de la courbe thermique biquotidienne.

Mais quand on les continue pendant plusieurs jours

de suite, les températures du matin et du soir tendent peu à peu à s'élever, d'une façon variable suivant les sujets, mais généralement entre les cinquième et septième injections. Cette élévation peut atteindre alors 38° et même 38°,4. Cette élévation de *température* cesse en même temps que les injections, tantôt par une chute brusque, tantôt par une descente plus ou moins lente, mais dont la durée n'excède pas trois à quatre jours. Comme exemple, je prendrai la moyenne de quatre observations, dans lesquelles les injections ont été pratiquées neuf jours de suite :

Température moyenne des quatre jours précédant les injections : 37°,2.

Température moyenne pendant les neuf jours d'injections : 37°,35.

Température moyenne des quatre jours suivant les injections : 37°,50.

Température moyenne des quatre jours suivants : 37°,15.

Il arrive dans un tiers des cas environ qu'il se produise, après l'une des premières injections, un abaissement thermique momentané qui peut atteindre un degré et qui est suivi, soit d'une poussée thermique véritable, soit d'un retour de la température à la normale.

Quand se produit l'ascension thermique après plusieurs jours d'injections consécutives, les échanges respiratoires tendent à remonter à leur taux initial qu'ils dépassent alors quelquefois, tout en gardant,

comme caractéristique, la diminution de l'oxygène consommé par les tissus et une élévation plus ou moins accentuée du quotient respiratoire.

L'*effet immédiat* des injections de diastases sur la température est assez curieux à noter. Si l'on prend cette température heure par heure après l'injection, et que l'on en construise la courbe, on est frappé de son irrégularité, en ce sens que l'aspect de courbes diffère non seulement suivant les sujets, mais encore chez le même sujet.

Généralement, chez les sujets sains et chez les malades non fébricitants, la température ne varie pas, ou varie à peine dans les neuf heures qui suivent l'injection; mais si l'on continue celles-ci pendant plusieurs jours, la température s'élève à partir du troisième au cinquième jour et atteint les environs de 38°, de cinq à six heures après l'injection, puis elle retombe en quelques heures au taux initial. Il est fréquent de voir cette ascension être précédée d'une dépression de plusieurs dixièmes de degré qui se produit une à deux heures après l'injection.

Le *pouls* varie peu ; tout au plus s'élève-t-il de quelques unités pendant la période des injections. Dans les heures qui suivent celles-ci, il reste stationnaire, augmente ou diminue, sans qu'il m'ait été possible de saisir quelque régularité dans ses changements.

La *tension sanguine*, mesurée à l'aide de l'appareil de Verdin, s'élève d'une manière presque constante.

Les moyennes sont de 1 à 2 centimètres de mercure. Elle persiste à ce taux plus élevé pendant quelques jours après la période des injections, puis revient à son taux antérieur.

Je n'ai observé aucun autre phénomène digne de remarque, si ce n'est que quelques-uns des sujets en observation ont accusé en peu plus d'*appétit*. Le *poids* est resté stationnaire.

Les diastases de la levure possèdent donc une action réellement spécifique, en ce sens qu'elles favorisent les phénomènes d'hydratation oxydo-réductrice dans la vie normale et pathologique. Dans le chapitre suivant, je soumettrai les ferments métalliques aux mêmes investigations.

CHAPITRE III

DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE ET DES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES FERMENTS MÉTALLIQUES ET DE QUELQUES SÉRUMS MÉDICAMENTEUX.

I. — Considérations générales.

J'ai suivi, pour l'étude des ferments métalliques, la même méthode que pour les diastases organiques. Les solutions employées furent celles d'argent, d'or, de platine et de palladium (hydrosols), et celle de manganèse combiné à l'albumine sous l'influence d'un alcali (organosols). La plupart de ces solutions furent préparées par G. Bardet, d'autres par Bournigault, mon chef de laboratoire (1).

Les injections hypodermiques d'hydrosols ne provoquent aucune douleur. Les injections intraveineuses sont fort bien tolérées et n'ont jamais donné lieu à aucun accident. Mais, comme je l'ai dit plus haut, les injections hypodermiques d'organosols sont douloureuses, en raison de leur légère alcalinité.

Ces solutions ne produisent, chez les animaux,

(1) Voyez pour le mode de préparation, p. 18, et Adrian, *Bulletin général de thérapeutique*, 30 mars et 15 avril 1904.

aucun effet physiologique appréciable à l'observation simple. Il en est de même chez l'homme sain. Mais si l'on examine les modifications apportées dans les échanges généraux et respiratoires, la température et la tension artérielle, on observe des faits importants qui nous serviront de guide pour fixer les indications thérapeutiques que les ferments métalliques sont capables de remplir.

II. — Action des ferments métalliques sur les échanges généraux.

Mettons de suite au premier plan qu'après l'injection des ferments métalliques, l'examen clinique de l'urine suivant le procédé de Gubler donne exactement les mêmes phénomènes qu'après les injections des diastases organiques, à savoir la décharge d'acide urique, l'augmentation de l'urée, la formation d'une grande quantité de produits indoxyliques, l'apparition possible et toujours temporaire de l'albumine, enfin, la disparition fréquente d'une globulinurie antérieure, dans quelques cas pathologiques.

Cette similitude absolue d'effets est frappante. On peut dire que dans les cas morbides, elle ne manque pour ainsi dire jamais, surtout quand il s'agit d'affections pyrétiques. Elle comporte déjà, à elle seule, un argument décisif en faveur de la conformité qui existe entre l'action des diastases orga-

niques et celle des ferments métalliques, et elle entraîne, à propos de ces derniers, toutes les conclusions que nous avons tirées, à propos des premières et sur lesquelles je n'ai pas à revenir.

En ce qui concerne les *échanges généraux*, il m'a été impossible de poursuivre avec assez d'exactitude mes observations chez l'homme sain, mais en dehors d'une série d'analyses partielles, j'ai pu réaliser un certain nombre d'analyses plus complètes, dont l'une chez une femme très anémique atteinte de tuberculose à marche rapide, et l'autre chez une femme atteinte de fièvre typhoïde au dixième jour. Les résultats des analyses sont consignés dans les tableaux nos VI et VII.

Examinons d'abord le tableau no VI :

1° Après chaque injection de solution manganésienne, on voit augmenter le résidu total, les résidus organique et inorganique, les acidités apparente et réelle, l'azote total, l'urée, l'acide urique, et l'acide phosphorique lié aux alcalis, c'est-à-dire, les éléments les plus essentiels des échanges. De même parmi les rapports d'échange, on voit augmenter les coefficients d'utilisation azotée, de mobilisation azotée, de déminéralisation protoplasmatique, et les rapports de l'acide phosphorique total à l'azote total.

2° On voit diminuer le coefficient de toxicité urinaire, et le rapport de l'acide phosphorique des terres à l'acide phosphorique total.

TABLEAU Nº VI. — **Action des ferme**

DÉSIGNATION DES CARACTÈRES ET PRINCIPES URINAIRES.	AVANT L'INJECTION.		INJECTION.		PAS D'INJECTION		INJECTION	
	Par 24 h.	Par kil. de poids.	Par 24 h.	Par kil. de poids.	Par 24 h.	Par kil. de poids.	Par 24 h.	Par kil.
Quantité	640cc	»	733cc	»	370cc	»	580cc	»
Densité	1017,8	»	1015,6	»	1014,6	»	1017,2	»
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr
Résidu total	27,226	0,810	31,556	0,939	14,786	0,440	23,043	0,68
— organique	21,984	0,654	23,786	0,708	13,310	0,396	20,033	0,59
— inorganique	5,242	0,156	7.770	0,231	1,476	0,044	3,010	0,09
Acidité apparente (en Ph^2O^5)	1,788	0,053	2,793	0,083	1,692	0,050	1,915	0,05
Acidité réelle	4,226	0,126	6,147	0,183	3,007	0,089	4,567	0,13
Azote total	7,279	0,217	8,626	0,257	4,501	0,134	6,138	0,18
Urée	12,902	0,384	15,796	0,470	8,144	0,242	11,026	0,32
Acide urique	0,238	0,0086	0,308	0,0092	0,100	0,003	0,244	0,00
Matières azotées incomplètement oxydées	2,955	0,088	2,937	0,080	1,700	0,051	2,320	0,06
Matières ternaires incomplètement oxydées	5,839	0,174	4,745	0,130	3,366	0,100	6,443	0,19
Acide phosphorique total	0,621	0,019	0,835	0,023	0,395	0,012	0,590	0,01
Acide phosphorique des alcalis	0,458	0,014	0,666	0,018	0,309	0,009	0,471	0,01
Acide phosphorique des terres	0,163	0,005	0,169	0,005	0,086	0,003	0,119	0,00
Chlorure de sodium	2,157	0,064	1,305	0,039	0,366	0,011	0,690	0,02
Chaux	0,237	0,007	0,241	0,0072	0,137	0,004	0,195	0,00
Magnésie	0,038	0,0011	0,029	0,0009	0,016	0,0005	0,059	0,00

étalliques sur les échanges généraux.

PAS D'INJECTION. Par 24 h.	PAS D'INJECTION. Par kil. de poids.	RAPPORTS D'ÉCHANGES.	AVANT LES INJECTIONS	APRÈS LES INJECTIONS.	PAS D'INJECTION.	INJECTION.	PAS D'INJECTION.
360cc	»		%	%	%	%	
013,9	»	Rapport d'urée au résidu total	47,0	50,0	55,0	48,0	52,0
gr.	gr.	Coefficient d'utilisation azotée					
4,749	0,439		82,0	85,0	84,0	84,0	81,0
3,529	0,403	Coefficient de toxicité urinaire					
1,220	0,036		16,0	13,0	15,0	15,0	18,0
		Coefficient de mobilisation azotée					
1,463	0,044		72,0	90,0	33,0	49,0	28,0
3,292	0,098	Rapp. de l'Az. urique : AzT.	1,32	1,19	0,74	1,32	0,98
4,410	0,131	Acide urique : Ph^2O des alcalis	62,9	46,2	32,3	51,7	33,0
7,675	0,228						
0,130	0,0039	Coefficient de déminéralisation	19,0	24,6	10,0	13,0	8,3
		Id. plasmatique	7,9	4,1	2,5	3,0	2,4
1,987	0,059	— protoplasmatique.	11,0	20,5	7,5	10,0	5,9
		Rapport des mat. ternaires :					
		Résidu organique	26,6	19,9	25,3	32,0	27,6
3,737	0,111	Ph^2O^5 : AzT	8,5	9,7	8,8	9,6	10,0
		Ph^2O^5 terreux : Ph^2O^5 total	26,0	20,0	22,0	20,0	13,0
0,449	0,013						
		Cl : AzT	18,0	9,1	4,9	6,8	4,9
0,393	0,011	CaO : AzT	3,26	2,79	3,05	3,18	2,28
		MgO : AzT	0,33	0,24	0,036	0,96	0,66
0,056	0,002	Acidité app. : AzT	24,0	32,0	38,0	31,0	33,0
0,356	0,010	— réelle : AzT	58,0	52,0	67,0	74,0	75,0
0,101	0,0026	— app. : Acidité réelle.	42,0	62,0	56,0	42,0	44,0
0,029	0,0009	Albumine consommée par kil. de poids.	1,313	1,556	0,812	1,107	0,795

TABLEAU N° VII. — **Action des ferments métalliques sur les échanges généraux.**

DÉSIGNATION DES CARACTÈRES ET PRINCIPES URINAIRES.	AVANT le traitement. Par 24 heures.	AVANT le traitement. Par kil. de poids.	PENDANT le traitement. Par 24 heures.	PENDANT le traitement. Par kil. de poids.
Quantité	1,200	»	1,200	»
Densité	1012	»	1012,5	»
	gr.	gr.	gr.	gr.
Résidu total	33,96	0,679	33,52	0,670
— organique	27,12	0,542	27,64	0,555
— inorganique	6,84	0,137	5,88	0,117
Acidité apparente (en Ph^2O^5)	1,92	0,038	2,64	0,055
— réelle	5,40	0,108	5,76	0,115
Azote total	8,280	0,165	86,40	0,173
Urée	15,0	0,300	15,84	0,317
Acide urique	0,183	0,0036	0,324	0,0065
Mat. azotées incomplètement oxydées	3,150	0,063	3,038	0,061
— ternaires incomplètement oxydées	8,464	0,169	9,597	0,192
Acide phosphorique total.	0,984	0,019	1,140	0,023
— des alcalis	0,864	0,017	1,080	0,021
— des terres	0,120	0,002	0,060	0,002
Chlorure de sodium	3,606	0,072	2,760	0,055
Chaux	0,049	0,001	0,049	0,001
Magnésie	0,021	0,0004	0,0216	0,0004

RAPPORTS D'ÉCHANGES.	AVANT.	PENDANT.
	%	%
Urée : Résidu total	44,0	46,0
Coefficient d'utilisation azotée.	84,0	85,0
— de toxicité urinaire.	15,0	14,0
— de mobilisation azotée	82,0	68,0
Az. d'acide urique : AzT	0,74	1,2
Acide urique : Ph^2O^5 des alcalis.	21,0	30,0
Coefficient de déminéralisation.	20,0	17,0
— plasmatique	10,0	8,0
— protoplasmique	10,0	9,0
Matières ternaires : Résidu organique	31,0	34,0
Ph^2O^5 : AzT	12,0	13,0
Ph^2O^5 terreux : Ph^2O^5 total	12,0	5,0
Cl : AzT	26,0	19,0
CaO : AzT	0,60	0,60
MgO : AzT	0,26	0,20
Acidité apparente : AzT	23,0	30,0
— réelle : AzT	65,0	66,0
— apparente : Acidité réelle	35,5	45,0

3° L'acide urique augmente après les injections, mais son rapport à l'azote total diminue légèrement après la première injection, pour subir une augmentation considérable après la seconde.

4° Les matières ternaires diminuent après la première injection, ainsi que leur rapport au résidu organique, mais elles augmentent de 92 p. 100 après la seconde, et leur rapport s'élève de 27,2 p. 100.

La seconde analyse (Tableau VII), en confirmant la plupart des faits précédents, accentue leur valeur. Les divergences portent sur les coefficients de mobilisation azotée et de déminéralisation plasmatique qui sont abaissés, si bien que nous ne tiendrons pas compte, dans notre interprétation, de ces éléments dissemblables. Mais je tiens à insister spécialement sur l'augmentation de 135 p. 100 que l'analyse révèle pour l'acide urique et de 13.3 p. 100 pour les matières ternaires, ainsi que sur l'augmentation sensible de l'acide phosphorique total et de son rapport à l'azote total.

Dans une autre série d'expériences, j'ai recherché comment se comportaient les éliminations urinaires pendant les jours suivant l'injection de ferments métalliques (1). Les résultats sont consignés dans les deux Tableaux suivants (VIII et IX) :

(1) Albert Robin et P.-E. Weil, Action des ferments métalliques sur la production de l'azote total, de l'urée, de l'acide urique, etc. — Acide urique et leucolyse. *Bulletin de l'Académie de médecine*, juillet 1905.

TABLEAU N° VIII. — **Modifications des éliminations urinaires pendant les jours suivant les injections de ferments métalliques.**

(H..., 34 ans. — Rhumatisme articulaire subaigu.)

ÉLÉMENTS URINAIRES et RAPPORTS D'ÉCHANGE	AVANT L'INJECTION. (Ferment-or.)	UN JOUR APRÈS.	DEUX JOURS APRÈS	UN JOUR. Après une nouvelle injection.	DEUX JOURS APRÈS.	TROIS JOURS APRÈS.	QUATRE JOURS APRÈS.
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Acide urique....	0,276	0,330	0,670	0,450	0,715	1,040	0,400
Azote total.....	17,250	13,400	21,150	12,000	19,370	26,400	17,600
Azote de l'urée..	13,840	11,020	18,060	9,880	16,510	22,740	14,960
Urée.....	29,660	23,617	38,700	21,176	35,383	48,705	3,061
Acide phosphorique.....	2,185	1,500	2,620	1,240	2,210	3,500	21,690
Chlorures (en Na Cl).....	13,800	8,000	12,300	8,400	13,650	14,000	0,250
	%	%	%	%	%	%	%
Coefficient d'utilisation azotée..	80,2	82,2	85,3	82,5	85,2	86,1	85,0
Coefficient de toxicité urinaire..	19,2	16,9	13,5	16,4	13,4	12,5	14,2
Ph^2O^5 : Azote total.....	12,6	11,1	12,3	10,3	11,4	13,2	9,6

TABLEAU N° IX. — **Modifications des éliminations urinaires pendant les jours suivant l'injection de ferments métalliques (2e expérience).**

(H..., 32 ans. — Rhumatisme articulaire subaigu.)

ÉLÉMENTS URINAIRES et RAPPORTS D'ÉCHANGE	AVANT L'INJECTION. (Ferment-or.)	UN JOUR APRÈS.	DEUX JOURS APRÈS.	TROIS JOURS APRÈS.	QUATRE JOURS APRÈS.
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Acide urique.....	0,910	1,055	0,840	0,676	0,998
Azote total.....	33,777	35,795	28,560	25,870	29,575
Azote de l'urée.....	29,050	31,500	24,640	22,360	24,325
Urée.....	62,250	67,500	52,800	47,920	52,130
Acide phosphorique.....	3,500	3,325	2,800	2,860	3,500
Chlorures (en NaCl).....	2,100	1,750	1,400	1,560	6,475
	%	%	%	%	%
Coefficient d'utilisat. azotée.	86,0	88,0	86,3	86,4	82,2
— de toxicité urinaire.	13,0	11,0	12,7	12,7	16,6
Ph^2O^5 : Azote total.....	10,3	9,2	9,8	11,0	11,8

Dans leur ensemble, ces analyses confirment les résultats précédents puisque l'acide urique, l'azote total, l'urée, le coefficient d'utilisation azotée augmentent après l'injection du ferment-or, pendant que diminue le coefficient de toxicité urinaire. Elles montrent, en outre, que ces augmentations atteignent leur maximum, tantôt vingt-quatre heures après l'injection, tantôt deux ou trois jours après celle-ci. Elles persistent encore en s'atténuant, à partir du quatrième jour, au moins dans les cas de rhumatisme que nous ont servi de types.

L'élévation des principes urinaires se montre même quand les malades ont déjà des éliminations exagérées, ainsi qu'on peut s'en rendre compte à examen du TABLEAU n° IX où l'urée qui atteignait, avant l'injection, l'énorme chiffre de 62gr,250 par vingt-quatre heures, monta à 67gr,500 le jour qui suivit celle-ci, en même temps que le coefficient d'utilisation azotée s'élevait de 86 p. 100 à 88 p. 100.

III. — Action des ferments métalliques sur les éléments figurés du sang et sur l'élimination de l'acide urique.

J'ai étudié avec P. ÉMILE WEIL l'action des ferments métalliques sur les éléments figurés du sang qu'ils modifient profondément (1). D'une façon géné-

(1) ALBERT ROBIN et P.-E. WEIL, Action des ferments métalliques sur les éléments figurés du sang. *Bulletin de l'Académie de médecine*, juillet 1905.

rale, l'injection est suivie d'une leucolyse (1) qui commence au bout d'une à deux heures, pour se prolonger un temps variable et qui ne persiste qu'exceptionnellement après vingt-quatre heures.

Légère mais plus régulière chez un individu sain dont le nombre des globules blancs est normal, la leucolyse est souvent intense dans les affections s'accompagnant de leucocytose.

A cette leucolyse succède, soit une leucocytose secondaire, d'ordinaire peu marquée quantitativement, soit le retour à l'état d'équilibre antérieur.

La destruction leucocytaire se fait surtout aux dépens des polynucléaires neutrophiles, et accessoirement aux dépens des lymphocytes ; cependant les grands mononucléaires et les macrophages se montrent en abondance dans le sang. Secondairement, les polynucléaires reviennent à leur taux antérieur. Quand ce retour à l'état antérieur ou à la normale survient, il n'est pas rare de voir se produire ou augmenter l'*éosinophilie*.

Les *globules rouges* ne semblent pas subir de grandes modifications. Leur nombre aurait plutôt une tendance à diminuer, mais les différences constatées sont variables, minimes et demeurent dans la limite des erreurs d'observation.

(1) A. Mayer et G. Stodel (*Société de Biologie*, 15 août 1905) ont constaté que chez l'animal vivant injecté d'argent colloïdal, les globules blancs se chargent de grains d'argent. Cette affinité des leucocytes pour les métaux est peut-être un des motifs de la leucolyse que nous avons constatée.

Comme exemples de ces modifications, voici les examens hématologiques faits chez deux malades avant l'injection de ferments métalliques (hydrosol-or), immédiatement après et répétés ensuite pendant plusieurs jours (Tableaux nº X et XI).

Malgré des différences de détails, les modifications leucocytaires sont comparables, dans leur ensemble, chez les deux individus atteints d'affection si dissemblables. Chez les individus sains, les variations sont dans le même sens, mais infiniment moins marquées.

Dans un excellent travail, M. Raoul de Laire (1), étudiant à nouveau l'action des ferments métalliques sur le sang, a confirmé les observations précédentes, et particulièrement la leucolyse des polynucléaires neutrophiles. Il admet même que la diminution de ces éléments semble, plus que le chiffre même de la leucolyse totale, mesurer l'activité du ferment.

Observant cette leucolyse, au point de vue du pronostic, il pense aussi que le fait de voir le nombre des leucocytes baisser progressivement longtemps après les injections, au lieu de se relever, semble d'un mauvais pronostic et indique un manque de réaction dans l'organisme.

Les injections hypodermiques de ferments métalliques ont donc une action très notable sur le sang et sur les organes hématopoiétiques. Cette action se

(1) Raoul de Laire, Variations de la formule hématique sous l'action des ferments métalliques. *Thèse de Paris*, 1906.

TABLEAU N° X. — **Variations des hématies et de la formule leucocytaire après injection de 10 centimètres cubes de ferment métallique or dans un cas de rhumatisme articulaire subaigu.**

(R... 25 ans. Rhumatisme articulaire subaigu.)

ÉPOQUE des EXAMENS DU SANG	HÉMATIES.	LEUCOCYTES.	POLYNUCLÉAIRES.	MONONUCLÉAIRES.	GRANDS MONONUCLÉAIRES.	MACROPHAGES.	ÉOSINOPHILES.
13 oct. Avant l'injection.	3.440.000	10.000	73,0	17,0	7,0	3,0	»
14 oct. 1 heure après injection.....	3.110.000	5.600	76,0	10,5	4,0	7,0	»
15 oct. 24 heures après injection.....	3.020.000	9.600	64,5	14,0	4,0	14,0	1,5
17 oct. 72 heures après injection.....	3.170.000	8.000	72,5	2,0	13,0	11,0	1,5

TABLEAU N° XI. — **Variations des hématies et de la formule leucocytaire après injection de 10 centimètres cubes de ferment métallique or dans un cas de carcinome de l'estomac.**

(B... 48 ans. Carcinome de l'estomac.)

ÉPOQUE des EXAMENS DU SANG	HÉMATIES.	LEUCOCYTES.	POLYNUCLÉAIRES.	MONONUCLÉAIRES.	GRANDS MONONUCLÉAIRES.	MACROPHAGES.	ÉOSINOPHILES.
12 oct. Avant l'injection.	1.950.000	17.600	78,0	11,0	5,0	6,0	»
13 oct. — ..	»	18.400	80,0	7,2	4,8	8,0	»
14 oct. 2 heures après..	2.095.000	10.400	66,0	1,6	14,8	17,6	»
15 oct. 24 — ..	1.960.000	9.600	75,2	8,4	14,0	2,4	»
17 oct. 72 — ..	2.050.000	20.000	82,0	2,0	8,5	7,0	0,5

manifeste surtout sur la série leucocytaire et se montre faible sur les hématies. Or, on connaît l'importance des variations leucocytaires dans la défense de l'organisme contre les infections et les intoxications, et il est permis de penser qu'une partie des effets produits par les ferments métalliques proviennent de l'action de ceux-ci sur les leucocytes.

D'ailleurs, d'autres substances chimiques se comportent de la même manière quand on les fait pénétrer dans l'organisme par ingestion ou injection. WILKINSON a montré que divers corps, tels que la pilocarpine, l'atropine, la digitale, le salicylate de soude, la quinine, etc., suscitent, après une courte phase d'hypoleucocytose, une hyperleucocytose avec polynucléose. Les anesthésiques, tels que l'éther et le chloroforme, possèdent la même action.

Enfin, BIZA qui a étudié les modifications du sang après injections des sérums antidiphtéritique et antistreptococcique, conclut ainsi : « Les injections de ces sérums produisent généralement une chute rapide des leucocytes, suivie, après un temps variable, d'une hyperleucocytose qui n'atteint pas ordinairement les niveaux primitifs. »

Il est fort intéressant de constater que ces deux sérums antitoxiques, d'une part, et les ferments métalliques, d'autre part, modifient de la même façon l'équilibre leucocytaire.

Revenons sur ce fait important de l'*augmentation de l'acide urique*. Quelle en est l'origine, et cette

augmentation si marquée affecte-t-elle quelque rapport avec la leucolyse signalée précédemment?

On sait que divers auteurs, avec HORBACZEWSKY, font dériver l'acide urique des nucléines mises en liberté et décomposées dans l'organisme, à la suite de la destruction des globules blancs. On a souvent constaté, en effet, des variations parallèles entre une leucolyse ou la leucocytose et un accroissement de l'acide urique de l'urine. C'est ainsi que les urines des leucémiques renferment ordinairement de grandes quantités d'acide urique. Dans la leucémie aiguë où une infection surajoutée produit une brusque leucolyse, FRÆNKEL a vu l'acide urique s'élever, dans un cas, à 3 grammes, et dans un autre, à $8^{gr},72$, malgré la diète lactée.

Mais on s'est peu occupé de savoir si toutes les formes leucocytaires pouvaient donner naissance à l'acide urique ou si cette aptitude était dévolue à telle de ces formes.

Dans les cas précédents, c'est aux polynucléaires neutrophiles qu'il faudrait attribuer la genèse de l'acide urique, puisque c'est à leurs dépens que la leucolyse s'opère. Mais, dans les crises urinaires qui terminent les pyrexies et que j'ai signalées, en particulier, dans la fièvre typhoïde (1), la leucolyse, pour être plus intense chez les polynucléaires, s'accomplit aussi aux dépens des autres formes leuco-

(1) ALBERT ROBIN, Essai d'urologie clinique. La fièvre typhoïde. Paris, 1877.

cytaires. Et dans le cas de leucémie aiguë où l'acide urique dépassa 8 grammes en vingt-quatre heures (Frænkel), le sang ne renfermait que des mononucléaires qui tombèrent de 12 000 à 3 000 par millimètre cube de sang.

Donc, si l'acide urique et la destruction des globules blancs, affectent en réalité des rapports de dépendance, il semblerait que les mononucléaires comme les polynucléaires sont capables de lui donner naissance.

D'autre part, il n'est pas encore démontré que ces deux phénomènes — leucolyse et formation d'acide urique — soient liés d'une manière constante et absolue.

Certes, la relation est évidente entre les deux phénomènes, mais il n'est pas prouvé que l'acide urique ne puisse provenir encore d'une autre source. Il y a même beaucoup de raisons de penser qu'il en est ainsi.

Car, tandis que de nombreux agents médicamenteux, dont quelques-uns ont été cités plus haut, provoquent la leucolyse, beaucoup d'entre eux agissent peu sur la quantité de l'acide urique. En outre, j'ai observé avec P.-E. Weil un cas de cancer de l'estomac où, sous l'action des ferments métalliques, il y eut une leucolyse très marquée, sans augmentation parallèle de l'acide urique. Le détails des analyses urinaires et des examens du sang sont consignés dans les Tableaux nos XII et XIII.

TABLEAU N° XII. — **Variations des principes urinaires après injection de ferment-or, dans un cancer de l'estomac.**
(H..., 48 ans. — Cancer massif de l'estomac.)

ÉLÉMENTS URINAIRES et RAPPORTS D'ÉCHANGE	AVANT L'INJECTION. (Ferment-or.)	UN JOUR APRÈS.	DEUX JOURS APRÈS.	TROIS JOURS APRÈS.	QUATRE JOURS APRÈS.
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Acide urique	0,816	0,616	0,576	0,670	0,550
Azote total	10,560	7,840	7,120	8,200	9,900
Azote de l'urée	8,520	6,720	6,080	6,600	8,200
Urée	18,260	14,402	13,500	14,130	17,570
Acide phosphorique	0,360	0,720	0,640	0,600	0,950
Chlorures (en NaCl)	9,120	5,280	5,280	7,800	7,400
	%	%	%	%	%
Coeffic. d'utilisation azotée	80,6	85,7	85,4	80,5	82,8
— de toxicité urinaire	16,7	10,3	11,9	16,8	15,3
Ph^2O^5 : Azote total	3,4	9,1	9,0	7,3	9,5

TABLEAU XIII. — **Variations des éléments figurés du sang après l'injection de ferment-or, dans un cancer de l'estomac.**
(H..., 48 ans. — Cancer massif de l'estomac.)

ÉLÉMENTS DU SANG	AVANT L'INJECTION.		2 HEURES après l'injection.	24 H. après l'injection.	3 JOURS après l'injection.
	12 oct.	13 oct.			
Globules rouges.	1,950,000	»	2,095,000	1,960,000	2,050,000
— blancs.	17,600	18,400	10,400	9,600	20,000
	%	%	%	%	%
Polynucléaires.	78,0	80,0	66,0	75,2	82,0
Mononucléaires	11,0	7,2	1,6	8,4	2,0
Grands mononucléaires	5,0	4,8	14,8	14,0	8,5
Macrophages	6,0	8,0	17,6	2,4	7,0
Éosinophiles	»	»	»	»	0,5

Il résulte de la comparaison de ces examens que chez les cancéreux, l'injection du ferment-or provoque une leucolyse considérable portant sur les polynu-

cléaires et sur les mononucléaires, ainsi qu'une élévation du coefficient d'utilisation azotée et une diminution du coefficient de toxicité urinaire, et cela sans augmentation du chiffre de l'acide urique qui, au contraire, diminue sensiblement.

De ces faits, nous avons conclu, avec P.-E. Weil, que la formation de l'acide urique n'est pas uniquement sous la dépendance *immédiate et absolue* de la destruction leucocytaire, et que d'autres tissus peuvent lui servir d'origine, de concert avec les organes hématopoiétiques. Et pour concilier des faits qui sont contradictoires en apparence, nous avons proposé l'hypothèse suivante à la vérité de laquelle il n'est guère d'objection possible.

Les leucocytes sont, comme on le sait pertinemment, des vecteurs de ferments solubles, et ces ferments mis en liberté par la leucolyse, manifestent leurs effets dans l'organisme, en agissant comme hydratants oxydo-réducteurs. Ces ferments sont les metteurs en train des actes qui aboutissent à la formation de l'urée et de l'acide urique.

Il est donc nécessaire, pour que la leucolyse soit corrélative de la formation d'une plus grande quantité d'urée et d'acide urique, que les leucocytes détruits renferment des diastases. Si, chez le cancéreux, la leucolyse n'est pas génératrice d'acide urique, c'est parce que chez lui les leucocytes sont pauvres en diastases, puisque leur destruction n'est pas suivie des effets par lesquels se révèle la libération de celles-

ci. Clerc a démontré, par des dosages directs, que les ferments du sang dosables (lipase, amylase, etc.) diminuent dans les états cachectiques et chez les cancéreux. D'autre part, en étudiant avec Bournigault la manière dont se comportait le sang vis-à-vis de l'eau oxygénée, j'ai constaté que le sang des cancéreux avait un pouvoir de dissociation fort inférieur à la normale. Ces deux faits donnent déjà un certain appui à notre hypothèse.

J'ai essayé d'appliquer ces données au *traitement du cancer*. On verra plus loin que les injections de ferments métalliques sont sans action sur cette maladie. Peut-être n'en serait-il pas de même, si l'on parvenait à charger de diastases les globules blancs des cancéreux avant de provoquer leur leucolyse. Mais les injections sous-cutanées de levure ou l'ingestion de levure à la dose de 10 à 15 grammes par jour, ne m'ont pas donné ce que j'espérais. Quoi qu'il en soit, l'idée en elle-même n'a rien que de plausible, aussi je continue à expérimenter dans ce sens.

IV. — **Action des ferments métalliques sur les échanges respiratoires.**

Mes recherches ont porté sur 5 sujets, dont l'un atteint d'anémie tuberculeuse, un de tuberculose pulmonaire au début, les 3 autres de rhumatisme articulaire aigu simple ou compliqué.

Les résultats obtenus sont condensés dans les Tableaux suivants (XIV, XV, XVI et XVII) :

TABLEAU N° XIV. — **Action des ferments métalliques sur les échanges respiratoires.**

ÉLÉMENTS DU CHIMISME RESPIRATOIRE.	1er CAS. H. TUB. AU DÉBUT. 5cc or.			2e CAS. ANÉMIE TUBERCULEUSE. 10cc manganèse.		
	Avant.	24 heures après.	Variations p. 100.	Avant.	24 heures après.	Variations p. 100.
Ventilation pulmonaire par kilogr.-minute....	138cc,8	116cc,3	— 16,1	203cc,6	166cc,2	— 18,3
Acide carbonique produit —	3cc,741	3cc,739	»	5cc,160	4cc,406	— 14,6
Oxygène total consommé —	4cc,675	4cc,132	— 11,6	6cc,879	5cc,434	— 21,0
— consommé par les tissus —	0cc,934	0cc,393	— 57,9	1cc,719	1cc,028	— 40,0
Totalité des échanges —	8cc,416	7cc,971	— 5,3	12cc,039	9cc,840	— 18,2
Quotient respiratoire —	0,800	0cc,904	+ 13,0	0,750	0,810	+ 8,0

TABLEAU N° XV. — **Action des ferments métalliques sur les échanges respiratoires.**

J. F..., 32 ans. — Rhumatisme articulaire aign. Injection de 10 c. c. palladium le douzième jour. Défervescence immédiate.

ÉLÉMENTS DU CHIMISME RESPIRATOIRE.	Avant l'injection.	6 heures après l'injection.	24 heures après l'injection.	POURCENTAGE DES VARIATIONS.	
				Après 6 heures.	Après 24 heures.
Ventilation pulmonaire par kilogr.-minute...	169cc,0	170cc,0	182cc,0	»	+ 7,6
Acide carbonique produit — ...	5cc,07	5cc,78	3cc,83	+ 14,2	+ 24,4
Oxygène total consommé — ...	6cc,99	7cc,26	4cc,75	+ 3,8	— 32,0
— consommé par les tissus — ...	1cc,92	1cc,48	0cc,92	— 22,8	— 52,0
Totalité des échanges — ...	12cc,06	13cc,04	8cc,58	+ 7,5	— 28,8
Quotient respiratoire — ...	0,725	0,796	0,806	+ 9,7	+ 11,1

TABLEAU N° XVI. — **Action des ferments métalliques sur les échanges respiratoires.**

D..., 29 ans. — Rhumatisme articulaire aigu compliqué de péricardite. Injection de 10 c. c. argent le seizième jour. Défervescence le vingt-quatrième jour après deux autres injections.

ÉLÉMENTS DU CHIMISME RESPIRATOIRE.	AVANT l'injection.	6 HEURES après l'injection.	24 HEURES après l'injection.	POURCENTAGE des variations. Après 6 h.	Après 24 h.
Ventilation pulmonaire par kilogr.-minute....	166cc,0	190cc,0	179cc,6	+ 14,4	+ 7,7
Acide carbonique produit —	4cc,47	4cc,75	5cc,29	+ 6,2	+ 15,5
Oxygène total consommé —	6cc,67	6cc,64	7cc,17	— 0,4	+ 7,4
— consommé par les tissus —	2cc,20	1cc,89	1cc,88	— 14,0	— 14,5
Totalité des échanges.....	11cc,14	11cc,49	12cc,46	+ 3,1	+ 10,5
Quotient respiratoire.....	0,670	0,715	0,737	+ 6,7	+ 10,0

TABLEAU. XVII. — **Action des ferments métalliques sur les échanges respiratoires.**

B..., 30 ans. — Rhumatisme articulaire aigu, compliqué d'endopéricardite et de pleurésie. Injection de 10 c. c. argent le dixième jour. Défervescence le trente-septième jour, après plusieurs injections.

ÉLÉMENTS DU CHIMISME RESPIRATOIRE.	AVANT l'injection.	6 HEURES après l'injection.	24 HEURES après l'injection.	POURCENTAGE des variations. Après 6 h.	Après 24 h.
Ventilation pulmonaire par kilogr.-minute....	148cc,0	174cc,9	171cc,5	+ 15,2	+ 15,9
Acide carbonique produit —	4cc,144	4cc,374	4cc,546	+ 5,5	+ 9,6
Oxygène total consommé —	6cc,557	6cc,333	6cc,468	— 3,4	— 1,3
— consommé par les tissus —	2cc,413	1cc,959	1cc,922	— 18,7	— 20,3
Totalité des échanges.....	10cc,701	10cc,707	11cc,014	»	+ 2,9
Quotient respiratoire.....	0,632	0,690	0,702	+ 9,1	+ 11 »

Ces cinq expériences présentent des résultats communs que l'on peut formuler ainsi qu'il suit :

1° L'oxygène consommé par les tissus diminue six heures après l'injection et cette diminution s'accentue encore au bout de vingt-quatre heures.

2° Le quotient respiratoire s'élève d'une manière constante de 6,7 à 9.7 p. 100 six heures après l'injection, et de 8 à 13 p. 100 après vingt-quatre heures.

3° L'acide carbonique produit et l'oxygène total consommé subissent des variations en plus ou en moins qui sont imputables à la diversité des cas pathologiques étudiés ; néanmoins, il est à remarquer que l'O^2 total consommé a une tendance générale à diminuer (2 fois sur 3 après six heures et 3 fois sur 5 après vingt-quatre heures), qu'il diminue toujours plus que l'acide carbonique, et que lorsqu'il augmente, c'est toujours moins que celui-ci.

Les ferments métalliques diminuent donc la consommation de l'oxygène total, sans diminuer autant et même en activant parfois la production de CO^2, de sorte qu'en dernière analyse il y a abaissement constant de l'O^2 consommé par les tissus, ce qui relève d'autant le quotient respiratoire.

Par conséquent, en comparant les échanges généraux et respiratoires, on est forcément conduit à cette constatation que les ferments métalliques augmentent les actes d'hydratation oxydo-réductrice de l'organisme, puisque l'azote total et l'urée de l'urine s'élèvent précisément au moment où s'abaisse la consommation

de l'O^2 total et surtout de l'O^2 consommé par les tissus. Ils améliorent donc l'évolution de l'azote désintégré et semblent diminuer l'oxydation des matières ternaires.

Si nous ajoutons à cet ensemble, l'accroissement de l'activité leucocytaire dénoncée par l'énorme élévation de l'acide urique, le taux plus haut de l'acidité urinaire, et enfin, la production de l'indoxyle en des proportions toujours élevées, parfois considérables, nous trouverons qu'il existe une similitude pour ainsi dire parfaite, entre l'action des diastases de la levure et celle des ferments métalliques et que l'on peut appliquer à ceux-ci toutes les conclusions formulées au précédent chapitre, à propos des effets des diastases de levure sur la nutrition élémentaire. Et l'on va voir que cette similitude se poursuit encore à propos de la température, du pouls et de la tension artérielle.

V. — **Action microbicide des ferments métalliques.**

Dans ces derniers temps, divers auteurs ont étudié l'action des ferments métalliques sur les microbes, et leurs recherches méritent de nous arrêter un instant.

Pour Charrin, l'argent colloïdal électrique, à la condition qu'il soit à petits grains, est doué d'un pouvoir bactéricide plusieurs millions de fois

plus considérable que celui des sels de mercure (1).

D'après Monnier-Vinard et J.-L. Chirié, un milieu contenant 1 80 000e d'argent, ensemencé avec du pneumocoque, reste parfaitement stérile, et des quantités d'argent plus faibles font perdre à ce microbe son aptitude à garder la coloration du Gram. Ces auteurs, expérimentant sur des souris blanches, ont vu que celles inoculées avec le pneumocoque mouraient dans les trente à quarante heures, tandis que les animaux inoculés qui recevaient 2 centimètres cubes d'argent colloïdal à petits grains, avaient une survie définitive. Des résultats semblables ont été obtenus sur le rat blanc (2).

L'action bactéricide de l'argent à petits grains a été démontrée par Mlle Cernovodeanu et V. Henry sur la bactéridie charbonneuse, le bacille d'Eberth, le coli-bacille, la phéole, le staphylocoque doré, le staphylocoque blanc, et le bacille de la dysenterie de Flexner (3).

Charrin, V. Henry et Monnier-Vinard sont arrivés aux mêmes conclusions en expérimentant sur le bacille pyocyanique (4).

Tous ces faits permettent de penser qu'il existe quelque connexion entre l'action bactéricide prouvée

(1) Charrin, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXII, p. 85.
(2) J.-L. Chirié et Monnier-Vinard, *Ibid.*, t. XLI, p. 673.
(3) Cernovodeanu et V. Henry, *Ibid.*, t. LXI, p. 122.
(4) Charrin, V. Henry et Monnier-Vinard, *Ibid.*, t. LXI, p. 120 et 121.

des ferments métalliques et leurs effets sur les échanges organiques, et en particulier avec les aptitudes favorisant les actes d'hydratation oxydo-réductrice.

VI. — Action des ferments métalliques sur la température, le pouls et la tension artérielle.

L'injection de solutions métalliques colloïdales, à la dose de 5 centimètres cubes, ne provoque pas d'élévation sensible de la *température* chez les individus sains. Mais cette température progresse de quelques dixièmes de degré si l'on renouvelle l'injection plusieurs jours de suite.

Il en est de même dans nombre d'affections apyrétiques, comme la cirrhose atrophique du foie, par exemple, où la moyenne des températures étant à 37° avant la période des injections, atteint 37°,35 pendant celles-ci, pour redescendre à 37°,23 pendant les quatre jours qui suivent leur cessation, et à 37° après cette période.

Chez les fébricitants, les effets sont très variables. Tantôt la température s'élève ; tantôt elle s'abaisse, soit le jour même de l'injection, soit le lendemain, soit après quelques jours d'injection.

Cette irrégularité dans l'action thermique est si grande qu'il m'a été impossible même de faire des catégories, suivant la nature de l'état morbide en cause, des malades atteints de la même affection

réagissant différemment pour des mêmes doses de solutions colloïdales administrées dans les mêmes conditions.

L'*effet immédiat* de ces injections sur la température rappelle, trait pour trait, ce qui se passe avec les diastases organiques. Les courbes sont construites avec les températures prises toutes les heures, pendant les huit heures qui suivent les injections. Il est exceptionnel de rencontrer des courbes qui se ressemblent et puissent se superposer. Elles se caractérisent, en bloc, par une légère élévation thermique de 2 à 3 dixièmes de degré chez les individus sains, de 0°,3 à 2°,2 chez les fébricitants, avec un maximum apparaissant de la troisième à la septième heure, et suivi d'une défervescence.

Le *pouls* varie peu; il s'élève de 5 à 10 pulsations, au plus, quelques heures après l'injection, puis revient à son taux antérieur, aussi bien chez les individus sains que chez la plupart des fébricitants.

La *tension sanguine* subit, dans la plupart des cas, une augmentation, qu'il s'agisse de la tension artérielle mesurée avec l'appareil de Verdin ou de la tension capillaire mesurée au tonomètre de Gaertner. En moyenne, elle s'élève de un à deux centimètres, rarement plus haut; cette élévation persiste encore le lendemain de l'injection, puis la tension revient à son taux initial.

Tous ces faits identifient l'action des ferments métalliques et des diastases organiques sur le métabo-

lisme et établissent, entre leurs effets, un rapprochement qui est vraiment significatif, puisque tous deux exercent la même influence accélératrice sur les phénomènes d'hydratation et d'oxydo-réduction qui se passent dans l'organisme normal ou pathologique.

VII. — **Action du sérum normal de cheval, du sérum antidiphtéritique et du lacto-sérum.**

Cette similitude entre les effets des solutions colloïdales (hydrosols et organosols) et des diastases organiques, m'a conduit à rechercher si certains sérums thérapeutiques et si même le sérum normal du sang de cheval ne possédaient pas aussi les mêmes propriétés, au point de vue des échanges généraux. Et l'observation a démontré la réalité de cette induction.

En effet, le *sérum antidiphtéritique*, le *sérum normal de sang de cheval*, le *lacto-sérum* dont l'étude clinique a été faite récemment par R. Blondel, injectés aux doses de 10 à 20 centimètres cubes, provoquent, du côté des urines, le syndrome si caractéristique sur lequel j'ai longuement insisté à propos des diastases organiques (formation abondante d'indoxyle, augmentation de l'urée, décharge d'acide urique, albuminurie minime, passagère et irrégulière).

L'analyse de l'urine dénote, pour tous ces agents, une augmentation de l'urée, de l'azote total, de l'acide urique et du coefficient d'utilisation azotée.

En face de cette analogie d'action, qui s'observe avec la même régularité dans l'ordre pathologique où elle prend tous les caractères d'une réaction de défense, n'est-il pas permis de se demander si — toutes réserves faites sur les différences spécifiques qui peuvent les séparer — l'un des motifs de l'action des sérums ne se trouve pas dans la présence de corps similaires, jouissant de pouvoirs hydratants et oxydo-réducteurs.

Je n'aborderai pas la question de savoir quels sont ces corps, ni s'ils n'auraient pas tous quelque métal pour centre de leur constitution active, car quoique cela soit vraisemblable depuis la découverte de G. Bertrand, la démonstration absolue n'en a pas été faite, et je courrais le risque d'une hypothèse, si plausible qu'elle soit. Mais, en s'attachant seulement au fait de la similitude d'action, fait dont la démonstration me semble absolue, on peut conclure hardiment que les sérums thérapeutiques agissent surtout par les diastases hydratantes et oxydo-réductrices qu'ils renferment, et que ces diastases elles-mêmes étant strictement équivalentes aux ferments métalliques, il y aurait grand intérêt à poursuivre sur le terrain pathologique les recherches destinées à prouver aussi leur équivalence thérapeutique.

Et si cette équivalence est elle-même démontrée, n'en résultera-t-il pas l'avantage de pouvoir substituer pratiquement des solutions faciles à réaliser

et exactement dosables, à des sérums de préparation toujours délicate et toujours influençable par de multiples facteurs, puisque, si l'on peut supprimer toute incertitude dans la préparation des cultures microbiennes qu'on injecte aux animaux, il restera toujours, dans les conditions vitales personnelles de ces animaux, un élément difficile, sinon impossible à déterminer aussi absolument que l'inflexible réaction chimique à l'aide de laquelle par exemple on parvient à préparer les organosols. Il y a là tout un ordre de recherches à entreprendre, et celles que j'ai déjà faites et qui seront exposées dans le prochain chapitre, sont de nature à montrer le bien-fondé de cette opinion et à légitimer de sérieuses espérances.

Quand la parité des effets physiologiques avec l'action thérapeutique des sérums, des diastases organiques hydratantes et oxydo-réductrices et des ferments métalliques sera démontrée d'une manière définitive, le champ des hypothèses sur la constitution des sérums se rétrécira d'autant, et l'on pourra se demander, avec quelque sécurité, si les effets de ceux-ci ne sont pas en rapport avec la quantité des diastases hydratantes et oxydo-réductrices qu'ils renferment, si les procédés à l'aide desquels on les fabrique n'ont pas précisément pour effet de stimuler dans l'organisme des animaux la production de ces diastases défensives, si l'immunisation ne reconnaît pas leur présence comme l'une de ses conditions, si, par conséquent, ces sérums thérapeutiques ne pour-

raient pas être remplacés et l'immunisation elle-même réalisée par les ferments métalliques.

VIII. — Hypothèses relatives à l'opothérapie et à la défense organique contre les intoxications.

Et, puisque nous sommes sur le terrain des hypothèses à vérifier, qu'il me soit encore permis d'en formuler deux autres.

La première concerne l'*opothérapie* dont les effets sont aujourd'hui hors de toute contestation. N'est-on pas en droit de se demander, depuis la découverte faite par Abelous de diastases oxydo-réductrices dans les divers organes, si celles-ci ne sont pas le motif ou tout au moins l'un des motifs de l'activité thérapeutique de l'organothérapie et si l'introduction dans l'organisme de diastases similaires à celles fabriquées normalement par les tissus et les organes ne vient pas compenser leur insuffisance et leurs altérations, alors que les tissus de ces organes ont subi des modifications pathologiques?

Et dans ce cas encore, les ferments métalliques ne pourraient-ils pas suppléer les diastases organiques et substituer à l'emploi des organes ou de leurs extraits si souvent inefficaces en raison de la variabilité de leur teneur en diastases, des produits d'une activité rigoureusement dosable? J'ai fait, dans cet ordre d'idées, des essais qui tendent à donner quelque satisfaction.

La seconde hypothèse vise la grosse question des *intoxications* par les poisons minéraux et surtout par les poisons végétaux. Il n'est rien de plus mystérieux encore que l'accoutumance aux poisons. Comment expliquer, en effet, autrement que par de pures théories, que des individus puissent en arriver peu à peu à tolérer jusqu'à 2 grammes de chlorhydrate de morphine par jour, alors que la dose toxique ordinaire de cet alcaloïde oscille de 0gr,10 à 0gr,20?

Invoquer la tolérance par l'habitude n'équivaut qu'à une fin de non-recevoir. Cherchons à l'expliquer par une hypothèse qui vaut, au moins, celles actuellement en cours.

La morphine subit, dans l'organisme, des évolutions encore mal connues, mais qui aboutissent en somme, à son oxydation plus ou moins complète et à sa transformation en produits de toxicité nulle ou moindre (1). Avec ce que nous savons aujourd'hui du mécanisme des oxydations, il est fort probable que celles qui s'exercent sur la morphine sont, au même titre que les autres oxydations des composés azotés de l'organisme, sous la dépendance des diastases hydratantes et oxydo-réductrices, et sont, par

(1) Pour Lansdberg, le sang et les organes auraient la faculté de métamorphoser la morphine. Pour Stolnikoff, elle se transformerait en un dérivé phénol-sulfonique de décomposition difficile (G. Pouchet). Lamal admet qu'une partie de la morphine s'oxyde, qu'une autre partie se transforme en *morphétine* et qu'une très petite quantité demeure inaltérée. Pour Marmé, elle s'oxyde et se transforme en *oxydimorphine*, dérivant de la condensation de deux moléeules de morphine en une seule, avec élimination de deux atomes d'hydrogène et fixation de trois molécules d'eau.

conséquent, fonction de la quantité et du degré d'activité de ces diastases.

Il est probable aussi que l'introduction de la morphine suscite, de la part des tissus, une réaction de défense génératrice de diastases, et que tolérance et accoutumance affectent un rapport direct avec l'aptitude de l'individu à cette réaction défensive, c'est-à-dire avec sa faculté de produire des diastases hydratantes et oxydo-réductrices en proportion croissante avec la quantité de morphine à transformer, cette faculté étant stimulée par la morphine elle-même.

Quand cette stimulation n'a pas lieu, quand elle est insuffisante, ou encore quand elle ne croît pas parallèlement à la morphine introduite, les accidents de l'intoxication se manifesteraient au prorata du manque en diastases.

Et voici une expérience qui donne déjà quelque appui à cet ensemble d'hypothèses. On fait à un individu n'ayant jamais fait usage de préparations opiacées, une injection sous-cutanée d'un centigramme de chlorhydrate de morphine qui provoque le sommeil. Quelques jours après, on renouvelle l'essai, en injectant en même temps 10 centimètres cubes d'une solution d'or ou de manganèse colloïdal, et le sommeil ne se produit pas, comme si l'oxydo-réductase métallique avait superposé son activité à celle des diastases de l'organisme pour transformer plus rapidement l'alcaloïde. Cette expérience m'a réussi dans la moitié des cas.

Partant des considérations précédentes, j'ai institué des expériences pour juger de leur bien-fondé, et elles semblent déjà leur donner quelque créance. Si elles étaient tout à fait démontrées, quelles conséquences n'en tirerait-on pas relativement au traitement des intoxications par les ferments métalliques, à la possibilité de mithridatiser, en quelque sorte, un individu contre cette action toxique, d'accroître la dose de tel ou tel agent toxique sans préjudice pour le patient, de façon à augmenter seulement son activité médicamenteuse, et de supprimer peut-être certaines actions toxiques sans diminuer l'influence thérapeutique.

Enfin, pour clore cette longue série d'hypothèses qui m'ont toute l'apparence d'être la vérité de demain, n'est-il pas intéressant de songer à unifier d'une part, toutes les actions toxiques, qu'elles soient d'ordre microbien, organique ou chimique, et d'autre part, les modes réactionnels de défense que l'organisme leur oppose : les toxines provoquant toutes de véritables sécrétions internes de diastases hydratantes et oxydo-réductrices qui les neutralisent en les oxydant ; l'activité de défense affectant un étroit rapport avec la faculté de l'organisme à produire des diastases et pouvant être stimulée ou même remplacée, dans une certaine mesure, par l'emploi thérapeutique d'oxydo-réductases naturelles ou artificielles, diastases végétales ou animales, sérums thérapeutiques, ferments métalliques.

Les divers phénomènes que je viens d'étudier et la ressemblance qui existe entre les effets des sérums thérapeutiques et ceux des ferments métalliques et se passant sur le terrain pathologique, me permettent de poser quatre conclusions, dont les trois premières sont fermes et dont la quatrième demeure encore hypothétique, mais plausible :

1° Les métaux divisés à l'excès sont capables d'actions physiologiques et thérapeutiques considérables et hors de proportion avec la quantité du métal employé.

2° Ces métaux agissant à des doses que la thérapeutique considérait jusqu'à présent comme inactives et inutiles, impressionnant profondément des actes chimiques de la vie dont les déviations sont conjuguées à de nombreux états morbides, sont destinés à prendre une place importante dans l'arsenal de la thérapeutique fonctionnelle.

3° Le sérum normal du cheval, le sérum antidiphtéritique et les diastases de la levure, d'une part, les ferments métalliques, d'autre part, exerçant une action identique, il est préférable d'employer ces derniers dans le traitement des maladies justiciables de la médication fonctionnelle par les diastases hydratantes et oxydo-réductrices.

4° Il est rationnel de penser que les divers sérums n'agissent qu'en vertu des diastases hydratantes et oxydo-réductrices qu'ils contiennent, et il serait utile d'instituer des expériences destinées à vérifier

ou à infirmer cette hypothèse. Au cas où celle-ci passerait à l'état de fait, il faudra rechercher si les effets oxydo-réducteurs de ces diastases animales ou végétales ne sont pas aussi fonction d'un métal dont il y aura lieu de déterminer la nature et la quantité.

CHAPITRE IV

LE TRAITEMENT DE LA PNEUMONIE ET DE LA BRONCHO-PNEUMONIE

I. — Considérations générales.

Il résulte des faits exposés dans les précédents chapitres que l'action dominante des ferments métalliques se résume en une stimulation des phénomènes d'hydratation oxydo-réductrice corrélatifs de la plupart des actes vitaux, d'où leur indication thérapeutique dans tous les cas où ces actes sont compromis ou insuffisants.

Il importe donc d'abord de déterminer les états morbides où cette modalité du métabolisme s'observe et de fixer, en même temps, le rôle qui est dévolu à ces actes hydratants et oxydo-réducteurs dans les évolutions morbides.

Il va de soi, si l'on s'en réfère aux analyses antérieurement discutées, que les ferments métalliques ont encore d'autres indications, mais celles-ci ne viennent qu'au second plan et sont peut-être simplement corrélatives de l'indication dominante. Néanmoins, toutes les fois que cela sera possible, j'aurai

soin de mettre en relief celles de ces indications accessoires que j'ai pu relever, tout en faisant aussi la part des contre-indications qui m'ont été révélées par l'observation clinique.

Il n'est pas dans mon intention de rapporter dans les chapitres qui vont suivre, tous les cas morbides dans lesquels il peut paraître utile d'exalter les actes d'hydratation oxydo-réductrice de l'organisme. Parmi ces cas, il est des affections, comme les maladies de la nutrition, dont je poursuis encore l'étude, n'ayant encore rien de bien précis à dire sur leur compte. D'autres demeurent isolés, et les effets obtenus sont peut-être indépendants de la médication, d'où la nécessité d'une plus longue observation dont les hasards seuls de la clinique peuvent fournir les éléments. C'est ainsi que j'ai vu des *hémorragies dyscrasiques* s'arrêter après l'injection de ferments métalliques. Mais est-ce coïncidence ou conséquence? J'attends des faits cliniques qui me permettent de répondre, et la question demeure encore posée.

II. — **Les indications actuelles dans le traitement de la pneumonie.**

Parmi les maladies qui semblent justiciables du traitement par les ferments métalliques, la *pneumonie* apparaît au premier rang et nous arrêtera tout d'abord.

Il n'est pas exagéré de dire qu'il n'existe actuellement aucun *traitement de la pneumonie*. On connaît son agent infectieux ; on paraît n'ignorer rien de son anatomie pathologique ; il n'est pas un détail de son histoire clinique et même de sa chimie pathologique qui ne semble avoir été fouillé à fond ; enfin, les actes de sa pathogénie ont été déduits, avec l'apparence de la plus sévère logique, de tout ce que la science moderne a réalisé de découvertes à son sujet, et tout cela n'a abouti, dans la pratique journalière, aussi bien dans la clientèle de ville qu'à l'hôpital, qu'à l'illusion thérapeutique de ce que l'on a appelé, en manière de justification, l'*expectation armée*.

Cette attitude de l'expectation armée qui satisfait la conscience de ceux qui enseignent la thérapeutique comme de ceux qui l'appliquent, n'est, en réalité, qu'un aveu d'impuissance contre la maladie, puisqu'on abandonne celle-ci à son évolution naturelle, qu'on s'abstient rigoureusement de la combattre par un moyen direct, et qu'on se borne à modérer des prédominances symptomatiques, à éteindre des complications, ou à soutenir l'état général du malade.

Négligeant la maladie, en elle-même, ce traitement de choix se borne donc à planer de très haut sur ses alentours, non sans subir l'influence de l'idée régnante du moment ou du médicament à la mode.

Ce n'est pas qu'on n'ait tenté de constituer à la pneumonie une *thérapeutique étiologique et patho-*

génique. Mais si les essais faits dans cette direction ont encouragé pour un instant les médecins de laboratoire, le bon sens des praticiens en a fait aussitôt justice, et l'on peut dire que toutes les tentatives organisées pour immuniser l'organisme, pour tuer le pneumocoque directement ou indirectement, atténuer sa virulence ou modérer sa pullulation, ont échoué les unes après les autres.

Qui se souvient aujourd'hui des injections, au niveau du foyer d'hépatisation, de 20 à 25 centimètres cubes d'une solution de *bichlorure de mercure* à 1/40 000, ou de 20 à 25 centimètres cubes d'une solution d'*iodure de potassium* à 1/25 (Lépine) ; des injections intra-trachéales d'une solution aqueuse de *naphtol* à 0gr,20 par litre (Pignat), des inhalations d'*iodure d'éthyle* (Bartholow), de *nitrite d'amyle*, de *chloroforme* (Clemens) et du procédé de Pappadopoulo qui maintient les pneumoniques dans une atmosphère de 41°, dans l'idée d'atténuer la virulence du pneumocoque?

La *sérothérapie* de la pneumonie n'a pas eu plus de succès. Si Emmerich et Fowilzky, Klemperer, Foa et Scabia sont parvenus, disent-ils, à arrêter l'infection pneumococcique commençante par l'injection du sérum de lapins immunisés, Mosny n'a guère réalisé que des expériences discordantes. Arkharoff ne déclare-t-il pas que, pour être efficace, l'injection du sérum curateur doit être pratiquée dans les quinze heures qui suivent l'inoculation du

virus, ce qui est certainement irréalisable chez l'homme. Et quand on considère les essais faits chez l'homme par KLEMPERER, FOA et SCABIA, BOZZOLO, AUDÉOUD et JONNSEN, on ne trouve aucun fait capable d'accrocher la conviction. Quant aux trois faits de LICHTHEIMER, qui eut l'idée d'utiliser le sérum d'un pneumonique convalescent, ils sont curieux, à coup sûr ; mais en dehors de l'impossibilité pratique de généraliser ce mode de traitement, ces faits n'ont rien de décisif.

Ceux qui ont voulu combattre la lésion pneumonique, elle-même, comme ceux qui, faisant de cette lésion une manifestation secondaire de l'infection, tentaient de juguler celle-ci ou celle-là, tous ont dû reconnaître l'inanité de leurs tentatives.

Toutes les méthodes de *jugulation directe* ont successivement échoué.

La fameuse trinité des *saignées systématiques*, du *tartre stibié à haute dose* et des *vésicatoires larges et répétés*, qui constituait jadis un dogme thérapeutique, a succombé devant une lamentable statistique.

La *digitale à dose haute*, qui parut à HIRTZ et surtout à PETRESCU (de Bucarest) une sorte de spécifique, est, suivant la juste expression de TALAMON, un véritable traitement par intoxication, ne guérissant que les pneumonies qui guérissent d'elles-mêmes et qui est contre-indiqué chez les malades gravement atteints.

Les *bains froids* ne modifient en rien la marche de

la pneumonie, et l'époque de la défervescence n'en est pas avancée. Ils reconnaissent des indications particulières et m'ont réussi dans quelques cas de pneumonie adynamique chez les vieillards, mais ils ne sauraient, d'aucune façon, être employés comme procédé systématique de traitement.

La *vératrine* (ARAN, VOGT), l'*acétate de plomb* (LEUDET), l'*acétate de cuivre* (KISSEL), l'*ergot de seigle* associé à la *teinture de gelsemium sempervirens* (WELLS), la *pilocarpine*, l'*iodure de potassium* (WELTEN), le *calomel*, à la dose de 0gr,05 d'heure en heure, jusqu'à effet purgatif (SAKHARIN), l'*acide salicylique*, le *salicylate de soude*, le *chlorure de calcium* (CROMBIE), l'*aconit*, le *gaïacol*, l'*acide phénique*, l'*acide cyanhydrique*, etc., n'ont jamais dépassé le cercle d'action de leurs promoteurs, et si quelques-uns de ces agents figurent encore dans les médications symptomatiques, personne n'a plus l'idée de les opposer directement à la pneumonie.

A l'heure actuelle, et malgré tant d'importants travaux, le traitement de la pneumonie se réduit à la *médication du symptôme dominant*.

On modère la fièvre avec le *sulfate de quinine*, l'*antipyrine* ou le *pyramidon*. On calme le point de côté avec l'injection hypodermique de *chlorhydrate de morphine* ou avec les *ventouses scarifiées*. On *saigne* quelquefois les individus robustes et les congestifs. On facilite l'expectoration avec l'*oxyde blanc d'antimoine* et le *kermès* ; on va jusqu'au *tartre stibié*, dans

quelques cas rares bien spécifiés par Jaccoud. On relève la tension sanguine et l'on restreint la fréquence du pouls avec la *digitale*. On fait *vomir* les pneumonies bilieuses. On donne de l'*alcool* et du *quinquina* aux adynamiques. On fait des injections sous-cutanées de *bromhydrate de caféine* quand le pouls est mou, faible et irrégulier. On administre le *bromure de potassium* en cas de délire. On *baigne* les formes ataxo-hyperthermiques. Et si l'on insiste, avec raison, sur la nécessité de maintenir la *diurèse*, c'est avec l'idée simpliste de favoriser l'élimination des toxines. Quant au *vésicatoire*, tout en conservant la faveur du public et des praticiens, il est réprouvé par la majorité du corps enseignant qui le juge coupable des pires méfaits.

III. — Les échanges organiques dans la pneumonie.

En présence de ce bilan, je me suis demandé s'il ne conviendrait pas de rechercher quelque autre voie capable de conduire à un traitement rationnel de la pneumonie, et si l'on ne trouverait pas dans l'allure des *échanges organiques* au cours de cette affection, quelque élément directeur de la thérapeutique.

L'étude des échanges dans la pneumonie a déjà suscité nombre de travaux ; mais leurs conclusions sont si contradictoires et si peu adaptables à son

traitement, que, sans nier leur mérite, je m'appuierai uniquement sur mes recherches personnelles.

Établissons d'abord un premier fait. Pendant la période de défervescence de la pneumonie, et quelquefois même au début de cette période, il se fait, assez fréquemment, une *décharge d'urée* ou *d'acide urique* qui apparaît comme la signature de la crise. Ces décharges atteignent parfois des chiffres fort élevés, et il n'est pas exceptionnel de doser, à ce moment, 40 grammes d'urée et plus d'un gramme d'acide urique dans l'urine des vingt-quatre heures.

Voici un pneumonique gravement atteint, avec une température à 40° et au-dessus, un pouls rapide, une dyspnée intense, un état subdélirant : bref, avec un ensemble de symptômes d'une telle gravité que le pronostic demeure hésitant sur l'issue de la maladie et que les craintes les plus sérieuses sont légitimées par l'état du malade. Si, à ce moment, l'addition d'acide nitrique à l'urine détermine la formation d'un culot de nitrate d'urée, c'est-à-dire s'il se fait une décharge d'urée équivalente à plus de 40 grammes par litre d'urine, on peut assurer, au moins dans la majorité des cas, que la défervescence est imminente et qu'elle se produira dans les vingt-quatre à quarante-huit heures suivantes, et cela, quelle que soit l'apparente gravité des symptômes que l'on observe.

Cette année encore, j'ai vu, à l'hôpital Beaujon, un homme de trente-huit ans, avec une température

matinale de 40°,6, un pouls à 120, une dyspnée intense, délirant, la langue sèche et fuligineuse, et dont la situation semblait désespérée. Mais l'urine, traitée par l'acide nitrique, donnait un abondant culot de nitrate d'urée. On en fit le dosage, et l'on trouva 48gr,80 d'urée par litre et 52gr,10 par vingt-quatre heures. Le surlendemain, défervescence brusque à 38°,6 le matin et 38°,2 le soir, puis oscillations thermiques légères les jours suivants, puis guérison.

Certes, ce phénomène est loin d'être constant, même dans les cas graves, et il est des pneumonies dont la défervescence s'accompagne d'une décharge simple d'acide urique ou se produit même sans aucune évidente décharge de l'un ou de l'autre de ces principes ; mais les *décharges précritiques* sont assez fréquentes pour qu'on puisse les considérer comme une sorte de règle.

Ce point établi, examinons le mode d'élimination de l'*azote total* de l'urine, en le comparant à celui de l'urée.

Un maçon, âgé de trente-neuf ans, est atteint de pneumonie infectieuse qui l'emporte en quatre jours. L'urine du deuxième au troisième jour contient 20gr,91 d'azote total pour 13gr,88 d'azote uréique, soit un coefficient d'utilisation azotée abaissé à 65,5 p. 100, au lieu de la normale 85 p. 100. Chez une femme de quarante ans, emportée en soixante-douze heures, il y a 16gr,32 d'azote total pour 10gr,67 d'azote uréique, soit un coefficient de 65,3 p. 100.

J'ai même vu le coefficient tomber à 53,7 p. 100, chez une femme de cinquante-trois ans qui succomba au dixième jour de sa maladie.

Tous ces chiffres sont des extrêmes, mais on peut poser ce principe que, dans les *pneumonies hypertoxiques* se terminant par la mort, le *coefficient d'utilisation azotée* est sensiblement abaissé, et descend, en moyenne, entre 68 et 73 p. 100.

Il va de soi que j'envisage seulement ici les cas de pneumonie où l'hypertoxicité a été la cause de la mort, celle-ci pouvant survenir par le fait de complications ou par suite d'un état général antérieur, capables de modifier, par eux-mêmes, les échanges azotés.

C'est ainsi que dans un cas de pneumonie chez un diabétique, le coefficient s'élevait à 82, 6 p. 100, trois jours avant la mort.

Voyons maintenant ce qui se passe dans les échanges azotés, quand la maladie se termine par la *guérison*.

Jamais, jusqu'à présent, je n'ai vu, dans les cas de guérison, le coefficient d'utilisation descendre aussi bas que chez ceux qui ont succombé, et les chiffres de 72 à 75 p. 100 sont une rare exception. Habituellement, le coefficient oscille de 77 à 82 p. 100 pendant la période d'état, pour s'élever sensiblement au moment de la défervescence.

Voici l'exemple d'un pneumonique, âgé de cinquante ans, qui peut servir de type :

Jours de la maladie	T. M.	T. S.	Azote total.	Azote de l'urée.	Coeffic. p. 100
6e —	39°8	40°2	12 gr. 66	10 gr. 32	79.6
7e —	39°2	39°6	14 » 43	11 » 81	81.3
8e (défervescence)	38°5	38°2	16 » 87	13 » 73	81.4
9e —	37°5	38°3	15 » 66	13 » 85	88.4
10e —	37°6	38°	13 » 64	11 » 83	86.7

Le coefficient s'élève déjà avant la défervescence, pour croître encore au cours de celle-ci.

L'observation suivante n'est pas moins caractéristique. Elle se rapporte à un homme de quarante-cinq ans, atteint de pneumonie gauche très grave. Les urines sont analysées régulièrement, à partir du cinquième jour où la température du soir atteint 40°,6, avec une intense dyspnée et un pouls à 130 :

Jours de la maladie	T. M.	T. S.	Azote total.	Azote de l'urée.	Coeffic. p. 100
5e —	39°4	40°6	11 gr. 40	9 gr. 15	80.3
6e —	39°6	39°6	13 » 02	11 » 86	91
7e (défervescence)	38°2	38°	16 » 27	15 » 27	93.8
8e —	37°5	37°	19 » 68	18 » 24	98.8
9e —	37°4	37°6	19 » 08	15 » 91	83.6
10e —	37°3	36°9	18 » 79	17 » 11	91

Le coefficient s'élève de 80,3 p. 100 à 91 p. 100 la veille de la défervescence. Il monte à 93,8 et 98,8 p. 100 pendant que celle-ci s'accomplit, s'abaisse à 83,6 p. 100 parallèlement à une minime poussée thermique, pour remonter à 91 p. 100, avec la défervescence définitive.

Le type de l'élimination de l'azote urinaire chez les pneumoniques, comporte de nombreuses exceptions, et il n'est pas habituel que l'on puisse superposer

absolument, chez deux sujets, les courbes construites avec les chiffres des coefficients journaliers. Ainsi, il n'est pas rare d'observer un abaissement passager du coefficient après l'élévation qui précède ou accompagne le début de la défervescence.

Mais il n'en apparaît pas moins que la majorité des cas purs de pneumonie se comportent suivant la règle précédente, et que, par conséquent, la *crise pneumonique* coïncide avec une exagération de tous les actes chimiques hydratants et oxydo-réducteurs qui traduisent l'énergie que l'organisme met dans sa défense et qui sont ainsi l'une des conditions essentielles de la crise curative.

IV. — Les échanges respiratoires dans la pneumonie. — Mécanisme de la crise pneumonique.

Au premier abord, et si l'on tient compte des idées anciennes sur la formation de l'urée dans l'organisme, on serait tenté d'admettre que cette augmentation du coefficient d'utilisation de l'azote, aux alentours de la défervescence, traduit une oxydation plus active des matières albuminoïdes ou des produits morbides et toxiques de leur désintégration. Mais on sait, depuis les célèbres recherches de M. Armand Gautier, que l'urée est un produit d'actes réducteurs et non d'actes directement oxydants. En principe, il ne doit donc pas y avoir de rapport entre la quan-

tité d'urée formée et éliminée d'une part, et la consommation de l'oxygène inspiré, d'autre part, alors qu'il est classiquement enseigné, au contraire, que les oxydations augmentent au moment de la défervescence dans la pneumonie.

L'examen comparé des *échanges respiratoires* au cours de la pneumonie et à la période de défervescence, confirme l'opinion de M. Armand Gautier. En effet, la consommation totale de l'oxygène par kilogramme de poids et par minute, est plus faible à la défervescence qu'à la période d'état, et ce qui baisse surtout, c'est l'oxygène consommé par les tissus, c'est-à-dire celui qui ne sert pas à faire de l'acide carbonique.

Ces conclusions apparaissent nettement dans le tableau ci-dessous qui condense les analyses faites chez quatre pneumoniques, au cours de la période d'état et au moment de la défervescence.

Tableau N° XVIII. — **Les échanges respiratoires pendant la pneumonie franche.**

ÉLÉMENTS DU CHIMISME RESPIRATOIRE (par kilogr.-minute).	PÉRIODE D'ÉTAT.	PÉRIODE DE DÉFERVESCENCE.	POURCENTAGE DES VARIATIONS.
			%
Ventilation pulmonaire	136cc,7	106cc,9	— 21,7
Acide carbonique produit	4cc,203	3cc,19	— 24,1
Oxygène total consommé	6cc,118	4cc,49	— 26,6
— consommé par les tissus	1cc,915	1cc,30	— 32,1
Totalité des échanges	10cc,321	7cc,68	— 23,3
Quotient respiratoire	0,686	0,710	+ 3,5

Elles sont évidentes aussi dans les deux analyses suivantes qui expriment les échanges respiratoires d'un pneumonique gauche âgé de quarante-cinq ans, et examiné l'avant-veille et la veille de la défervescence :

TABLEAU N° XIX. — **Les échanges respiratoires dans la pneumonie, la veille et l'avant-veille de la défervescence.**

ÉLÉMENTS DU CHIMISME RESPIRATOIRE (par kilogr.-minute).	AVANT-VEILLE DE DÉFER-VESCENCE.	VEILLE DE DÉFER-VESCENCE.	POUR-CENTAGE DES VARIATIONS.
			%
Ventilation pulmonaire.....	136cc,8	116cc,28	— 14,9
Acide carbonique produit.....	4cc,053	2cc,955	— 27
Oxygène total consommé.....	5cc,905	4cc,335	— 26,5
— consommé par les tissus..	1cc,852	1cc,380	— 25,5
Totalité des échanges.....	9cc,958	7cc,290	— 26,8
Quotient respiratoire.....	0,686	0,681	»

Il résulte bien de cette comparaison entre les échanges généraux et les échanges respiratoires au cours de la pneumonie, que l'augmentation de l'urée et du coefficient d'utilisation azotée, loin de coïncider avec une augmentation parallèle des échanges respiratoires, marche de pair avec une diminution de ceux-ci.

Ces actes n'exigent ni la consommation totale d'une plus grande quantité d'oxygène, ni la formation d'acide carbonique en excès, ni même l'absorption par les tissus d'une proportion plus considérable d'oxygène, ce qui démontre au moins que cet oxygène n'y prend aucune part directe. Bien plus, comme la consommation de celui-ci diminue au moment de la

crise, on est presque en droit de penser qu'il leur est plutôt défavorable, que ces phénomènes s'accomplissent avec plus d'intensité quand sa consommation fléchit, et que ce fléchissement même est l'une de leurs conditions favorisantes, ce qui s'accorderait avec les expériences d'Abelous et J. Aloy montrant que les extraits d'organes oxydent mieux l'aldéhyde salicylique dans le vide qu'en présence de l'air et que l'intervention de l'oxygène nuit plutôt à la réaction.

La crise pneumonique spontanée a donc pour condition immédiate, sinon pour cause, non des actes d'oxydation directe, mais des *actes d'hydratation oxydo-réductrice* qui expriment, comme je l'ai dit plus haut, le mode réactionnel de défense de l'organisme à l'encontre de l'agression pneumococcique, et qui reconnaissent eux-mêmes pour agents essentiels les diastases mises en liberté par l'intense destruction leucocytaire qui se produit au même moment. La chute de la température, les décharges d'urée et d'acide urique, l'accroissement du coefficient d'utilisation azotée, extériorisent ces deux actes intimes des échanges généraux.

Il arrive fréquemment que les décharges se produisent avant la chute de la température, en apparence de pleine période d'état, d'où le nom de *décharges précritiques* que je leur ai donné jadis (1). Elles

(1) Albert Robin, Essai d'urologie clinique. La fièvre typhoïde, p. 217, Paris, 1877. — Id. Les décharges précritiques dans les maladies aiguës (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 27 avril 1889).

prennent alors une valeur pronostique dont j'ai fourni plus haut des exemples, et l'art de la thérapeutique doit consister à provoquer au moment voulu les actes chimiques spontanément curatifs qu'elles expriment et à les aider quand ils sont insuffisants.

V. — La similitude entre l'action des ferments métalliques et les actes de la défense organique dans la pneumonie.

Nous voici bien loin des idées directrices de la thérapeutique classique dont l'objectif essentiel est de combattre la maladie, puisque l'indication majeure qui va nous servir de guide, consiste uniquement à favoriser l'aptitude naturelle de l'organisme à se guérir. Reste donc à trouver des agents médicamenteux qui soient capables de mettre cette aptitude en œuvre.

Or, j'ai démontré dans les chapitres précédents qu'il existe une absolue similitude entre les phénomènes chimiques qui traduisent l'énergie de la réaction de défense de l'organisme dans la pneumonie et ceux qui sont engendrés par les diastases hydratantes et oxydo-réductrices, les sérums et les ferments métalliques. Il était donc légitime de penser que ces phénomènes chimiques favorables pouvaient être provoqués, aidés ou accrus par l'emploi thérapeutique de ces divers agents et particulièrement par

les ferments métalliques, puisque leurs effets sont exactement semblables à ceux des diastases et des sérums, sans présenter les divers inconvénients que ceux-ci entraînent si souvent.

Résumons rapidement ces effets :

L'azote total, l'urée, l'acide urique, le coefficient d'utilisation azotée augmentent après l'injection des ferments métalliques. Cette augmentation atteint son maximum de vingt-quatre à soixante-douze heures après l'injection.

Pendant que se produisent ces augmentations, on voit survenir dans les *échanges respiratoires*, des variations que l'on peut formuler ainsi qu'il suit :

1° L'oxygène consommé par les tissus diminue six heures après l'injection et cette diminution s'accentue encore au bout de vingt-quatre heures ;

2° Le quotient respiratoire s'élève d'une manière constante, de 6,7 à 9,7 p. 100, six heures après l'injection, et de 8 à 13 p. 100 après vingt-quatre heures ;

3° L'acide carbonique produit et l'oxygène total consommé subissent des variations en plus ou en moins qui sont imputables à la diversité des cas pathologiques étudiés. Néanmoins, il est à remarquer que l'O^2 consommé total a une tendance à diminuer (2 fois sur 3 après six heures et 4 fois sur 5 après vingt-quatre heures), qu'il diminue toujours plus que CO^2, et que lorsqu'il augmente, c'est toujours moins que celui-ci.

Les ferments métalliques diminuent donc la con-

sommation de l'oxygène total, sans diminuer autant, et même, en activant parfois la production de CO^2, de sorte qu'en dernière analyse, il y a abaissement constant de l'O^2 consommé par les tissus, ce qui relève d'autant le quotient respiratoire.

Par conséquent, en comparant les échanges généraux et respiratoires, on est forcément conduit à cette constatation que les ferments métalliques augmentent les actes d'hydratation oxydo-réductrice de l'organisme, puisque l'azote total et l'urée de l'urine s'élèvent précisément au moment où s'abaisse la consommation de l'oxygène total et surtout de l'oxygène consommé par les tissus. Ils améliorent donc l'évolution de l'azote désintégré et semblent diminuer l'oxydation des ternaires.

L'analogie entre les phénomènes intimes de la crise pneumonique et les diverses actions exercées sur l'organisme par les ferments métalliques, se manifeste encore à propos de la *leucolyse*, de la *tension sanguine* et de la *température*. Je n'y reviendrai pas, ces divers points ayant été traités dans les chapitres précédents.

VI. — Exemples de l'action des ferments métalliques dans le traitement de la pneumonie.

Ce sont ces analogies entre l'action des ferments métalliques et les actes chimiques spontanés de la crise pneumonique qui m'ont conduit à tenter leur

application thérapeutique. Ce genre de médication ressortit à l'*ancienne thérapeutique naturiste*, c'est-à-dire à la conception hippocratique par opposition à la *thérapeutique galénique* dont l'objectif était de combattre directement la maladie.

Nous connaissons les actes chimiques corrélatifs de la crise naturelle, d'une part ; nous possédons, d'autre part, des agents capables de mettre ces actes chimiques en train : n'était-il pas rationnel d'en tenter l'utilisation clinique, d'autant plus que l'expérience m'avait révélé leur complète innocuité?

Depuis cinq années, j'ai fait cette application clinique et n'ai eu qu'à m'en louer. A titre d'exemples, prenons deux cas de pneumonie, l'un simple, l'autre grave.

Un cocher de trente-huit ans, alcoolique, se couche le 19 avril, avec un grand mal de tête, de la courbature et des douleurs lombaires. Le 20, à huit heures du matin, il est pris d'un grand frisson et d'un point de côté à gauche. On l'amène, le 23, à l'hôpital Beaujon.

Le 24, au matin, on constate une pneumonie gauche (râles crépitants et souffle tubaire dans la plus grande partie du lobe inférieur et râles de bronchite disséminés), avec agitation vive, langue sèche, albuminurie à 1^{gr},20 par litre, pouls à 120 ; T. M., 39°,9. Resp., 48. On met le malade au régime lacté, avec une potion de Todd à 40 grammes, et l'on pratique, à onze heures du matin, une injection

intramusculaire avec 10 centimètres cubes d'organosol manganésien. La journée se passe sans incident. T. S., 40°,3.

Le 25, le malade n'est plus agité ; la langue est humide, le pouls à 93, la respiration à 33. Les urines renferment beaucoup d'indican et un petit culot de nitrate d'urée ; l'albumine a diminué de moitié. T. M., 39°,8. — On fait une deuxième injection de 5 centimètres cubes. Le soir, la température tombe brusquement à 38°,6.

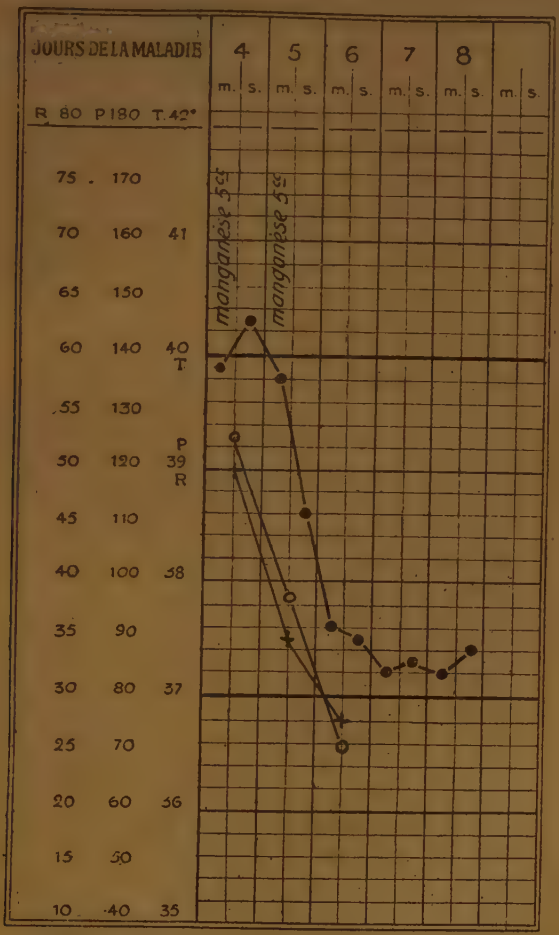
Le 26, défervescence complète ; T. M., 37°,6. — T. S., 37°,5. Pouls, 72. Respirations, 24. L'urine ne renferme plus d'albumine, mais une énorme quantité d'acide urique et beaucoup d'indican.

Malgré la défervescence thermique et le bien-être éprouvé par le malade, les signes physiques persistent encore et les râles de retour n'apparaissent que le neuvième jour. La convalescence s'effectue régulièrement (Tracé n° 1).

Dans ce cas, qui peut être considéré comme représentant la forme la plus habituelle de la pneumonie, la défervescence de la température, du pouls et de la dyspnée ont eu lieu le soir du cinquième jour, pendant que, dès le matin, il se produisait déjà une amélioration notable des autres symptômes.

Voici l'exemple d'un cas beaucoup plus grave. Un chiffonnier de vingt-six ans, grand alcoolique, est pris d'un frisson suivi de fièvre, dans la nuit du 7 au 8 janvier. Il entre le 9 à l'hôpital Beaujon,

dans un profond état d'abattement coupé d'accès



Tracé nº I. — Pneumonie franche. — Défervescence le soir du 5e jour.

d'agitation délirante, avec 54 respirations par minute,

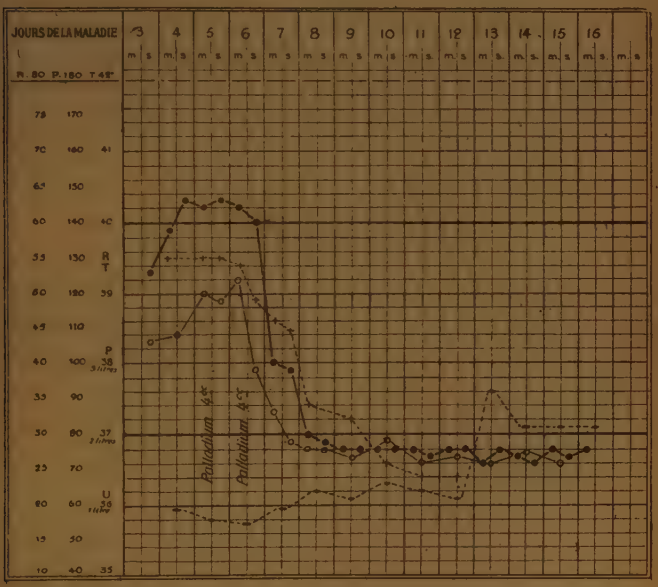
un pouls à 104 et une température à 39°,3. Le poumon gauche, mat jusqu'à la fosse sus-épineuse, est le siège d'un souffle tubaire avec des bordées de râles crépitants.

Le 10, T. M., 39°,9. T. S., 40°,3. Pouls, 106. Respirations, 54. L'urine hématoporphyrinurique renferme une quantité notable d'albumine et un peu d'indican. Même état du poumon gauche ; râles de bronchite disséminés à droite ; langue sèche, noirâtre. — Battements du cœur mous, bruits cardiaques assourdis. — Traitement : potion de Todd à 50 grammes avec 10 grammes d'acétate d'ammoniaque ; 6 ventouses scarifiées.

Le 11, T. M., 40°,2. T. S., 40°,4. Pouls, 118. Respirations, 56. L'état s'est fort aggravé. La langue est presque rôtie. Les crachats, très abondants et visqueux, présentent des points noirâtres comme au début de l'hépatisation grise. On fait une injection de 10 centimètres cubes d'hydrosol palladique. — Le soir, l'état demeure toujours précaire ; les symptômes locaux n'ont pas varié. Deux heures après l'injection, décharge d'acide urique et d'indoxyle qui continue encore quatre heures après. A la sixième heure, ces principes tendent à diminuer, tandis qu'augmente sensiblement l'albumine. Vingt-quatre heures après, l'albumine a disparu, mais l'indoxyle persiste encore.

Le 12, comme aucune détente extérieure ne se produit, que la situation semble même plus grave

encore que la veille, avec T. M., 40°,2, pouls 124 et respirations 54, on fait une deuxième injection. Dès le soir, la température s'abaisse légèrement à 40°; mais le pouls tombe à 90 et la respiration à 48,



Tracé nº II. — H..., 26 ans. Pneumonie du sommet gauche. — Bronchite à droite. — Forme très grave.

pendant que le malade, baigné de sueurs, s'est tranquillement endormi. — Trois heures après l'injection, énorme décharge d'acide urique, traces d'albumine, avec un peu d'indoxyle. Huit heures après, la décharge d'acide urique continue et l'indoxyle augmente.

Douze heures après, par l'addition d'acide nitrique, apparaît un gros culot de nitrate d'urée.

Le 13, la défervescence, indiquée déjà la veille au soir, par l'amélioration du pouls, de la dyspnée, et par l'apparition des sueurs profuses, s'accomplit brusquement. T. M., 38°; T. S., 37°,8; P., 76; R., 36.

Le malade se sent bien, la langue est humide. Localement, le souffle tubaire est moins aigu et les râles de la base sont plus humides.

La convalescence s'effectue rapidement et le malade sort le 22 janvier complètement guéri, exactement seize jours après le début de sa maladie. (Tracé n° II).

VII. — **De l'action des ferments métalliques sur divers symptômes de la pneumonie.**

Ces deux faits peuvent être considérés comme des types auxquels correspondent la plupart de mes observations.

Aussi est-il inutile de les multiplier. Mais, de leur examen comparé, il résulte un certain nombre de faits à retenir.

L'injection de ferments métalliques provoque presque toujours une *élévation thermique* qui débute environ une heure après, s'accroît pendant les six à huit heures consécutives, et atteint son maximum de la sixième à la dixième heure. Ce maximum, très

variable, oscille de quelques dixièmes de degré à un degré et demi. Il est suivi d'une défervescence qui ramène la température sensiblement au-dessous de son taux initial.

A côté de ce type thermique habituel, il en est d'autres qui diffèrent par la plus ou moins grande rapidité avec laquelle le maximum thermique est atteint, par un abaissement de deux à trois dixièmes de degré pendant les deux premières heures qui suivent l'injection, ou par une irrégularité de la courbe thermique ; mais ces types constituent des exceptions.

Si l'on considère maintenant l'effet des ferments métalliques, non plus sur la température immédiate, mais bien sur la *courbe générale des températures* du matin et du soir, on observe presque constamment un abaissement thermique dont la durée et l'intensité varient suivant la période de la maladie où les injections ont été pratiquées, et aussi, suivant l'issue de celle-ci.

Quand l'injection est pratiquée tout à fait au début, l'abaissement thermique est moins régulier, et quand il se produit, il ne persiste pas.

Mais en renouvelant quotidiennement l'injection, la chute thermique se produit sensiblement plus tôt que dans les cas non traités.

Voici, par exemple, les dates du *début de la défervescence thermique définitive* chez 38 de nos malades :

DÉFERVESCENCE THERMIQUE DÉFINITIVE CHEZ LES PNEUMONIQUES TRAITÉS PAR LES FERMENTS MÉTALLIQUES.

	Matin.	Soir.	Total.
4e jour	»	2	2
5e —	6	2	8
6e —	11	3	14
7e —	16	2	18
8e —	13	»	13
9e —	4	»	4
10e —	4	»	4
11e —	2	»	2
12e —	3	»	3
13e —	2	»	2

La défervescence thermique définitive s'est donc produite avant le huitième jour dans 65 p. 100 des cas (42 fois sur 70 cas). Elle a été brusque chez la plupart des malades, avec des chutes de 3°,5 à 2°,5. Il y a donc, à la fois, précocité et rapidité de la défervescence.

Dans les *cas suivis de mort*, la température subit, le lendemain de l'injection, un abaissement moins constant et toujours temporaire. Quelquefois même, elle n'est pas influencée. Quant aux modifications horaires de cette température après l'injection, elles se traduisent par une courbe bien différente de celle observée dans les cas guéris. En effet, l'ascension thermique qui suit l'injection est plus rapide, plus élevée et ne se termine pas par une défervescence. Quand celle-ci a lieu, elle est minime et passagère.

Le *pouls* et la *respiration* suivent, à peu près exactement, la marche de la température.

L'injection de ferments métalliques augmente généralement la *tension artérielle*. L'un de mes malades que je prends comme type, avait une tension de 9 centimètres à l'appareil de VERDIN. On fait une injection de palladium, et le lendemain, la tension s'élève à 10 centimètres. Une heure après une seconde injection, la tension monte à 11c,5, pour se maintenir à 10 centimètres vingt-quatre heures après.

Cette élévation de la tension artérielle constitue un élément de pronostic favorable. Dans la pneumonie normale, l'abaissement de la tension est ordinairement un signe fâcheux. Quand elle se maintient à son taux normal, pendant la période d'état, la maladie a plus de chance d'évoluer vers la guérison.

Elle s'abaisse, le plus souvent, pendant la période de défervescence, pour se relever à la fin de la convalescence. Sous l'action des ferments métalliques, quels qu'ils soient (or, argent, platine, palladium, manganèse), elle subit une élévation plus ou moins marquée, et son abaissement n'est pas toujours corrélatif de la défervescence, mais il survient presque habituellement au cours de celle-ci.

Il est à remarquer que la tension capillaire, mesurée au tonomètre de GAERTNER, subit, à peu près, des variations parallèles à celles de la tension artérielle.

En voici des exemples :

	Pression artérielle		Pression capillaire	
	1er cas	— 2e cas	1er cas	— 2e cas
Période d'état.	12 cc.	— 15 cc.	10 cc.	— 12 cc.
Injection de manganèse.	15 cc.	— 17 cc.	13 cc.	— 14 cc.
—	14 cc. 5	— 16 cc.	12 cc.	— 15 cc.
Défervescence	14 cc.	— 13 cc. 5	12 cc. 5	— 10 cc.
Deux jours après	13 cc.	— 11 cc. 5	12 cc.	— 10 cc.

La *réaction urinaire* caractérisée par l'augmentation de l'acide urique, de l'indoxyle, et par la formation du culot de nitrate d'urée, est constante au moins dans l'un de ses éléments. L'augmentation de l'acide urique ne manque, pour ainsi dire, jamais. Quant au culot de nitrate d'urée, il se manifeste dans près de la moitié des cas. L'amélioration des principaux symptômes de la pneumonie affecte un rapport direct avec l'intensité de cette réaction urinaire qui est exceptionnelle dans les cas terminés par la mort.

L'*albuminurie*, si fréquente chez les pneumoniques, augmente quelquefois dans une ou plusieurs des émissions consécutives à l'injection. Il n'est même pas rare de voir apparaître, dans celles-ci, des traces plus ou moins sensibles d'albumine, chez des sujets qui n'en présentaient point avant l'injection. Mais, dans les deux cas, cette albuminurie disparaît rapidement, et chez aucun de nos sujets nous ne l'avons vue persister après la défervescence. Chez nombre de pneumoniques albuminuriques, l'injection fait, au contraire, disparaître l'albuminurie dans les vingt-quatre heures.

Chez plusieurs de mes malades, la défervescence

brusque a été suivie, quelques jours après, d'une nouvelle élévation de la température, qui a cédé immédiatement à une nouvelle injection.

Un autre pneumonique qui fit sa défervescence au début du sixième jour, fut pris, onze jours après, d'une *otite pneumococcique* double qui fit monter brusquement la température à 40°. Après deux injections de palladium, celle-ci tomba, en quarante-huit heures, à 37°,5. Les deux otites suppurèrent et les tympans se perforèrent, avant qu'on ait pu pratiquer le paracentese. Malgré cela, l'ouie se rétablit complètement.

J'ai remarqué aussi que, dans nombre de cas, la *crise polyurique* qui se produit généralement au moment de la défervescence ou à ses alentours, était plus ou moins retardée. Ainsi, dans une observation, elle n'est survenue que le treizième jour, la défervescence ayant eu lieu le septième jour. De même, dans un cas où celle-ci s'est manifestée le cinquième jour, la crise polyurique n'est apparue que le dixième jour.

VIII. — **Résultats statistiques.**

Il me reste maintenant à donner les *résultats statistiques* du traitement de la pneumonie par les ferments métalliques. Sur les 95 cas que j'ai traités, il y a eu 82 guérisons et 13 décès, soit 13,68 p. 100 de mortalité. Celle-ci est une des plus faibles que l'on

ait jamais enregistrées. Elle est même la plus faible et de beaucoup, si l'on considère que sur ces 95 cas, il y avait 47 cas très graves, et que tous ces pneumoniques étaient des malades d'hôpital, entachés, pour la plupart, d'alcoolisme et traités, le plus souvent, à une période déjà avancée de leur maladie.

Voici quelques détails sur les 13 malades qui ont succombé :

1e H., 26 ans. — Entré le 7e jour. Pneumonie gauche, défaillance cardiaque. Injections de manganèse les 9 et 11e jours ; injection d'or le 13e jour. Mort le 16e jour.

2e H., 54 ans. — Entré le 3e jour. Pneumonie base droite, avec délire violent, crachats jus de pruneaux. Une injection de manganèse le 4e jour, injections d'or les 5 et 6e jours. Mort le 7e jour.

3e F., 45 ans. — Entrée le 7e jour. Pneumonie du sommet droit, péricardite aiguë. Injections d'or les 8e, 10e, 12e, 14e, 16e jours. Mort le 17e jour.

4e H., 32 ans. — Entré le 3e jour. Pneumonie des lobes moyen et inférieur du poumon droit, congestion de la base gauche, foie infectieux, péricardite sèche, reins brightiques. Injections de palladium les 4e et 5e jours. Mort le 7e jour.

5e H., 38 ans. — Entré le 4e jour. Pneumonie droite. Injections d'or les 5e et 6e jours. Défervescence normale le 6e jour. Mort subite le 12e jour en pleine convalescence, par embolie de l'artère pulmonaire.

6e H., 35 ans. — Entré le 6e jour. Pneumonie du sommet gauche, alcooolique. Injections de palladium les 7e, 8e, 9e jours. Mort le 10e jour.

7e H., 45 ans. — Entré au 7e jour de la maladie. Pneumonie du sommet droit et de la base gauche. Délire alcoolique. Albuminurie abondante. Une injection d'argent le 9e jour. Mort le 11e jour.

8e H., 50 ans. — Entré le 8e jour. Pneumonie sommet droit. Myocardite. Délire alcoolique. Une injection d'argent le 10e jour. Mort le 14e jour.

9e H., 32 ans. — Entré le 6e jour. Pneumonie sommet gauche, albuminurie considérable. Délire alcoolique. Une injection d'argent le 7e jour. Mort le 8e jour.

10e H., 18 ans. — Entré le 8e jour. Pneumonie sommet gauche. Péricardite généralisée avec grand épanchement. Injections d'argent les 10e, 12e et 14e jours. Mort le 15e jour.

11e F., 75 ans. — Entrée le 10e jour. Pneumonie de tout le lobe infé-

rieur gauche. Injection d'argent le 11e jour. Mort dans la soirée du 11e jour.

12e F., 35 ans. — Entrée le 6e jour. Pneumonie double. Injections d'argent les 7e, 8e, 12e et 13e jours. Mort le 15e jour.

13e F., 45 ans. — Entrée le 6e jour. Pneumonie du sommet gauche. Alcoolisme. Albuminurie considérable. Injections d'argent les 9e et 10e jours. Mort le 12e jour.

Notons que dans cette statistique, on a fait figurer tous les cas de mort quels qu'ils soient, entre autres deux malades amenés moribonds à l'hôpital et ayant succombé, l'un le surlendemain, l'autre le lendemain de son entrée (nº 9 et 11). D'autre part, sur ces 13 cas suivis de mort, 10 n'ont commencé à être traités régulièrement qu'après le cinquième jour de leur pneumonie.

Pendant les années 1899 à 1903, il est entré dans les hôpitaux de Paris 14624 cas de pneumonie, ayant donné 4 348 décès, soit 29,6 p. 100. Le pourcentage annuel de mortalité le plus élevé à été atteint en 1901 avec 36,2 p. 100 ; le plus faible est celui de 1903, avec 23,6 p. 100. Notre statistique, qui ne porte que sur des cas hospitaliers, l'emporte donc de beaucoup sur le chiffres les plus favorables de cette période, avec son taux de 13,68 p. 100. Elle porte sur un chiffre assez considérable pour qu'on puisse lui accorder la valeur d'une moyenne, d'autant que nos 95 cas s'échelonnent sur une période similaire, puisqu'ils ont été recueillis de 1901 à 1907 (1).

(1) M. H. Barbier, à l'occasion de ma communication à la *Société de thérapeutique*, le 21 décembre 1904, déclare avoir observé les modifications les plus nettes dans le traitement de quelques cas de

IX. — Schéma thérapeutique de la pneumonie.

Tous les faits précédents, y compris l'autopsie de mon cinquième malade, démontrent que les ferments métalliques n'ont pas d'action sur la lésion pneumonique elle-même, mais bien sur ce que l'école de Montpellier appelait la *fièvre pneumonique*. Ils stimulent les réactions de la défense organique contre l'intoxication et ses produits, en activant l'évolution hydratante et oxydo-réductrice qui transforme ceux-ci, les solubilise et réduit leur nocuité. Ils sont un moyen d'aider la *vis medicatrix*, de la renforcer, de la provoquer peut-être ; mais, en raison des éléments multiples dont est faite la gravité de la pneumonie, ils ne sauraient constituer un procédé de traitement absolu et unique.

Leur utilité consiste uniquement en ce qu'ils agissent comme l'organisme lui-même dans sa défense normale. Ils superposent aux réactions vitales et personnelles de celui-ci, une activité parallèle qui

pneumonie, chez des enfants, et sur ce que l'on nomme maintenant l'*état infectieux*.

M. le Professeur Corteso a présenté récemment à l'*Académie royale de Médecine de Madrid*, à l'occasion de mes recherches sur le traitement de la pneumonie, 5 cas de pneumonie très graves qui, traités par les ferments métalliques, se terminèrent tous par la guérison. Au cours de la discussion soulevée par cette communication, le professeur Monso Samedo et le Dr Espina rapportèrent l'un 11 cas et l'autre 3 cas traités par le même procédé et qui firent leur défervescence entre le sixième et le septième jour, soit, au total, 19 cas de guérison.

se traduit par la disparition plus rapide des symptômes généraux corrélatifs de l'infection.

Mais, ils ne doivent pas faire négliger les autres moyens thérapeutiques dont l'expérience a démontré l'efficacité sans toujours parvenir à l'expliquer. Aussi, ne seront-ils qu'un des éléments du traitement de la pneumonie, traitement que je vais tenter de formuler pour les cas exempts de complications dues au terrain de la maladie ou à l'atteinte prédominante d'un organe important, comme le foie ou le cœur, ce qui implique aussitôt des indications particulières qui devront être remplies parallèlement à celles qui résultent de l'évolution même de la maladie. Ce sont ces dernières seules que je vise en ce moment.

Si le sujet atteint de pneumonie est un individu vigoureux, pris en pleine santé, avec une figure vultueuse, un pouls plein et fort, une température élevée, une dyspnée vive, on lui pratiquera, tout d'abord, une *saignée* au bras de 300 à 400 grammes, dans le but de faire une légère déplétion circulatoire, mais surtout de favoriser les échanges respiratoires, ce qui diminuera d'autant la dyspnée. Dans tous les autres cas, on s'abstiendra des émissions sanguines.

La saignée est de beaucoup préférable aux *ventouses sacrifiées*, si fort à la mode aujourd'hui et qui sont un des termes de la pratique courante dans la grande majorité des services hospitaliers. Je sais bien qu'on les ordonne plutôt aux malades qui ont un violent point de côté ; mais, dans ce cas même, elles ne lui

vaudront jamais l'immédiat soulagement que donne l'injection sous-cutanée d'un demi ou d'un centigramme de *chlorhydrate de morphine*. D'autre part, en ce qui concerne leur action sur les échanges respiratoires, celle-ci est beaucoup trop minime pour influencer sérieusement la dyspnée quand elle atteint de grandes proportions.

En même temps, prescrire une *potion de Todd* avec 60 grammes de rhum, à prendre par cuillerée à soupe toutes les deux heures. Comme alimentation, *lait* et *bouillon*, en insistant spécialement sur le lait, dont il sera pris de un à deux litres en vingt-quatre heures.

Comme la dose d'alcool contenue dans les 60 grammes de rhum est insuffisante chez beaucoup de sujets et spécialement chez les malades d'hôpital, on complète la quantité nécessaire et correspondant à environ 100 grammes de rhum, soit en ajoutant une cuillerée à café de cognac à chaque tasse de lait, soit en donnant des grogs ou du vin de champagne coupé d'eau.

Matin et soir, jusqu'à la défervescence, le sujet prendra un cachet avec $0^{gr},30$ de *bichlorhydrate de quinine*.

Le lendemain de la saignée, ou dès le début de la maladie, si l'on ne pratique pas de saignée, on donnera $0^{gr},40$ de *calomel*, en 4 paquets de $0^{gr},10$, pris à une heure d'intervalle, de façon à provoquer une dérivation intestinale qui se traduit par deux à

trois selles diarrhéiques, sans diminution de la diurèse.

Vingt-quatre heures après l'administration du calomel, on pratique la première *injection sous-cutanée de ferment métallique* (10 centimètres cubes d'or, d'argent, de platine, de palladium, etc.). J'ai eu l'occasion d'employer souvent l'organosol magnésien à la même dose. Cette préparation m'a paru quelquefois plus active, mais elle est fort délicate à préparer, ce qui rend son emploi moins pratique. Quant aux hydrosols métalliques que j'ai étudiés, ils ne semblent guère différer dans leur activité. Cette injection sera renouvelée toutes les vingt-quatre heures. Les injections devront être pratiquées aux alentours du foyer morbide, en laissant la place nécessaire pour appliquer plus tard le vésicatoire dont il va être question. Dans les cas très graves, je conseille l'*injection intraveineuse* de 5 centimètres cubes de la solution de ferment métallique.

Le lendemain de chaque injection, on donnera le soir, un cachet avec 0^{gr},30 de *pyramidon* qu'on fera suivre, à dix minutes d'intervalle, d'un autre cachet contenant 0^{gr},40 à 0^{gr},60 de *bichlorhydrate de quinine*. Cette association médicamenteuse, prise dans ces conditions, a pour effet de déterminer des sueurs profuses, parfois extrêmement abondantes et nécessitant plusieurs changements de linge qui devront être faits avec les plus grandes précautions pour éviter un refroidissement.

Enfin, vingt-quatre heures après la première ou la deuxième injection, mais, en tout cas, pas avant le quatrième jour de la maladie, on appliquera, au niveau de la région atteinte, un large *vésicatoire* de 10 cm. sur 10 cm. bien camphré, qui ne sera maintenu que huit heures, après quoi on le lèvera avec précaution, en recouvrant la surface cutanée déjà rouge et irritée, avec un large *cataplasme de farine de graine de lin*, sous lequel les bulles se formeront sans douleur, pendant que l'on évite ainsi l'irritation cantharidienne des voies urinaires.

Ce schéma réalise ce que l'on peut appeler le *traitement fonctionnel* de la pneumonie, tel que je le comprends, puisque aucun des éléments qui le constituent n'a la prétention d'exercer une action curative directe, dans le sens classique et organicien du mot. Aucun d'eux ne vise l'étiologie ni la pathogénie de la maladie, pas même le calomel qui n'est donné ici qu'à titre d'évacuant et de dérivatif, sans qu'il soit attaché aucune valeur à des effets antiseptiques dont autrefois j'ai démontré l'inanité (1).

Cette thérapeutique ne vise pas la maladie ; elle s'adresse exclusivement aux réactions fonctionnelles de l'organisme à l'encontre de la cause morbigène et de ses conditions d'attaque. Nous savons que le pneumonique se défend en portant à leur maximum

(1) Albert Robin, Considérations sur l'antisepsie interne. Mercure et broncho-pneumonie, *Bulletin de l'Académie de médecine*, 16 février 1892.

les actes d'hydratation oxydo-réductrice dont ses tissus sont le siège ; nous savons que les globules blancs prennent, dans l'accomplissement de ces actes, une part importante, et sans aller plus loin, ni chercher à interpréter ces phénomènes, nous nous bornons à accroître les processus hydratants et oxydo-réducteurs, ainsi que l'activité leucocytaire.

Nous savons qu'avant la crise pneumonique, les échanges respiratoires tendent à s'élever, ce qui est en rapport avec la plus grande intensité des oxydations à cette période morbide, et nous aidons cet acte spontané de l'organisme par une émission sanguine. Le bichlorhydrate de quinine, à la dose de $0^{gr},30$, est un simple tonique général. En l'associant au pyramidon, à partir du quatrième jour de la maladie, on prépare la crise sudorale qui se manifeste habituellement aux approches de la défervescence.

Réduit à ces proportions de corrobant de la *vis medicatrix*, et aidant simplement le malade à se guérir, ce traitement fonctionnel n'a pas la prétention de résumer toute la thérapeutique de la pneumonie. Mais il en représente l'élément fondamental, autour duquel viendront se grouper, le cas échéant, les diverses médications qui peuvent être nécessitées par la survenance d'une complication, par une anormale prédominance symptomatique ou par les particularités de la lésion elle-même.

On ne manquera pas d'objecter que la pneumonie est une maladie à défervescence brusque et à évolu-

tion cyclique et que les cas traités d'après le système précédent, n'ont fait que suivre la loi commune.

Il est facile de répondre à cette objection.

En effet, même dans les cas simples, la défervescence n'a lieu que fort rarement avant le huitième jour, tandis qu'en nos cas, elle s'est produite le plus souvent avant cette époque. Puis, la faible mortalité de ma statistique, malgré qu'elle contienne 47 cas graves, plaide encore en faveur de l'action efficace du traitement. Enfin, la constance des abaissements thermiques après les injections, et la rapidité de la défervescence constituent encore des arguments cliniques qui ne sont pas sans valeur.

Je montrerai d'ailleurs, dans les chapitres suivants, en parlant du traitement des complications cardiaques du rhumatisme articulaire aigu et des méningites non tuberculeuses par les ferments métalliques, que ceux-ci agissent dans ces maladies de la même manière que dans la pneumonie, et l'on ne saurait invoquer ici l'argument de l'évolution cyclique.

Cette similitude d'action permet, en outre, d'émettre une hypothèse fort plausible puisqu'elle se trouve justifiée par les faits. C'est que le procédé employé par l'organisme pour se défendre contre les toxi-infections relève d'actes qui peuvent être divers dans leurs origines et dans leurs manifestations, mais dont l'aboutissement ultime est une exagération des phénomènes d'hydratation oxydo-réductrice qui interviennent normalement dans les processus

de désintégration et l'évolution terminale des matières albuminoïdes, ainsi que l'a magistralement démontré M. Armand Gautier.

X. — Les ferments métalliques dans la broncho-pneumonie.

J'ai soigné 14 cas de *broncho-pneumonie secondaire*, tous très graves : 6 ont succombé, soit 42,8 p. 100.

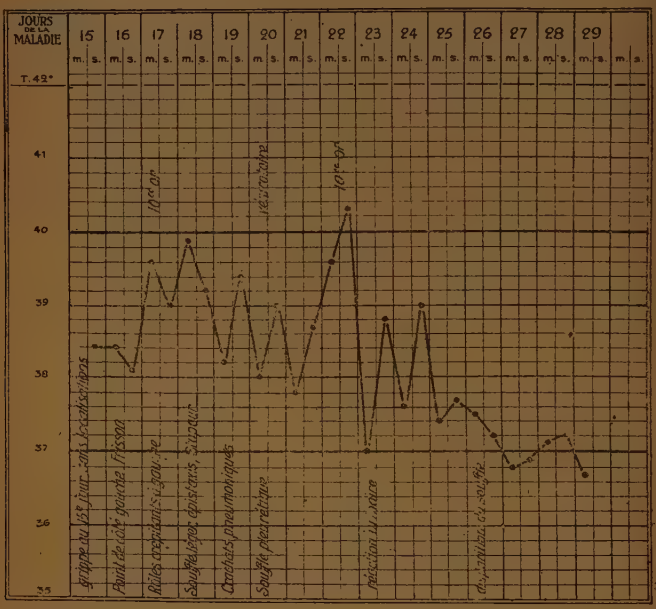
La première était une femme de quatre-vingts ans, atteinte de broncho-pneumonie grippale, qui mourut moins de vingt-quatre heures après son entrée à l'hôpital.

Les 2e, 3e et 4e étaient encore des broncho-pneumonies grippales, à noyaux disséminés dans les deux poumons, chez des hommes de trente-quatre et soixante-huit ans, et chez une femme de cinquante-quatre ans, qui furent régulièrement traités et succombèrent, l'un le vingt-unième jour, les autres les cinquième et neuvième jours.

Les 5e et 6e avec une pleuro-broncho-pneumonie double de même origine (femmes de trente-huit et quarante-deux ans) moururent les onzième et douzième jours.

Les 8 cas de guérison furent quatre hommes de quarante, quarante-cinq, quarante-huit et cinquante-neuf ans, atteints de broncho-pneumonie grippale grave, et un homme de cinquante-trois ans avec une broncho-pneumonie au cours d'un mal de Bright.

et qui fit sa défervescence le sixième jour, après deux injections d'organosol manganésien. Viennent maintenant trois femmes de trente-trois, trente-six et soixante-neuf ans, aussi très gravement atteintes.


JOURS DE LA MALADIE
15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29
m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s.
T. 42°
41
40
39
38
37
36
35
10 cc or
10 cc or
Grippe au 1er jour, sans localisations
Point de côté, grande frisson
Rales crépitants à gauche
Soufle pleurétique, suppur.
Crachats pneumoniques
Soufle pleurétique
Résolution lysique
Convalescence

Tracé nº III. — F., 69 ans. — Broncho-pleuro-pneumonie grippale.

L'une d'elles (soixante-neuf ans) fit sa défervescence le neuvième jour, après deux injections d'or. Après neuf jours d'apyrexie, elle fit une rechute très sérieuse, avec 40°,1, qui céda, en sept jours, à deux nouvelles injections d'argent (TRACÉ Nº III).

Le nombre des cas traités est trop minime, et leur

gravité a été trop exceptionnelle, pour que j'en puisse tirer quelque conclusion statistique. Mais il est à remarquer que les ferments métalliques semblent moins actifs dans les broncho-pneumonies graves, en ce sens que les réactions urinaires et surtout la formation du culot de nitrate d'urée s'y observent plus rarement que dans la pneumoine franche, si grave soit-elle.

XI. — Action de quelques sérums thérapeutiques sur l'évolution de la pneumonie.

Il était nécessaire de rechercher si tous les agents qui ont pour effet d'activer les phénomènes d'hydradation et d'oxydo-réduction dans l'organisme, manifestaient chez les pneumoniques les mêmes effets que les ferments métalliques.

A priori, l'identité d'action de ces agents (*sérum antidiphtérique*, *sérum normal du cheval*, *lacto-sérum de* R. Blondel) avec celle des ferments métalliques, permettait de tenter cette recherche sans aucun risque, d'autant qu'on connaît déjà les résultats si curieux et si encourageants que Talamon a obtenus dans le traitement de la pneumonie par le sérum antidiphtéritique. L'événement a justifié mes prévisions.

Que l'on traite des pneumoniques avec le sérum antidiphtéritique, le sérum normal de cheval, les diastases de la levure ou le lacto-sérum, la *réaction*

urinaire est calquée sur celle des ferments métalliques, avec une intensité maxima pour le sérum antidiphtéritique et minima pour le lacto-sérum.

La *défervescence* se produit presque toujours brusquement. Elle semble aussi avoir été plus précoce qu'avec l'expectation et les traitements classiques, ainsi qu'en témoignent les chiffres suivants :

EPOQUE DE LA DÉFERVESCENGE DANS 13 CAS DE PNEUMONIE.

Matin du 5e jour. — 1 cas (sérum antidiphtérique).
Soir du 5e jour. — 3 cas (sérum de cheval).
Matin du 6e jour. — 3 cas (1 sérum de cheval, 1 diastase de levure, 1 lacto-sérum)
Soir du 6e jour. — 1 cas (sérum antidiphtérique).
Matin du 7e jour. — 3 cas (2 sérum de cheval, 1 diastase de levure).
Matin du 8e jour. — 1 cas (sérum de cheval).
Soir du 8e jour. — 1 cas (sérum de cheval).

Elle s'est donc produite dans 8 cas sur 13 avant le septième jour.

Dans 3 cas, il y eut, après la défervescence, des poussées fébriles qui cédèrent aussitôt à une nouvelle injection. La polyurie de convalescence fut tardive dans plus de la moitié des cas. Toujours, les symptômes physiques d'auscultation persistèrent plus ou moins longtemps après la chute de la température.

Les *tensions artérielle et capillaire* augmentèrent de 1 à 3 centimètres dans la plupart des cas, sauf dans ceux traités par le *lacto-sérum* où elle ne subit pas de variation régulière avec tendance du côté de l'abaissement.

Sur 15 cas traités, il y eut 2 morts, soit 13,3 p. 100. L'un des malades, âgé de cinquante-quatre ans, alcoo-

lique, traité par le *sérum de cheval*, fit une ébauche de défervescence le neuvième jour, puis la fièvre reprit, le cœur devint irrégulier, et la mort survint le vingt-cinquième jour. On trouva, à l'autopsie, une grosse collection purulente à la partie antérieure du lobe inférieur du poumon gauche, et une collection plus petite à la base droite. Tout le reste du lobe inférieur gauche était en état d'hépatisation grise et presqne diffluent. Il y avait aussi une péricardite suppurée avec dégénérescence avancée du muscle cardiaque.

Dans le second cas traité par le *lacto-sérum*, il y avait une néphrite pneumococcique avec 6 grammes d'albumine par litre d'urine. La mort survint le dixième jour, avec des phénomènes typhoïdes.

XII. — **Conclusions.**

1° Après les insuccès de la sérothérapie et des traitements étiologiques et pathogéniques, la thérapeutique de la pneumonie en est encore réduite à l'expectation dite armée qui n'est que la médication du symptôme dominant. Mais l'étude des échanges généraux et respiratoires permettant de saisir au moins quelques-uns des modes de défense de l'organisme et, en tout cas, l'un des mécanismes intimes de la crise curative, fournit les éléments d'un traitement naturiste, suivant la conception hippocratique.

2° Au moment de la défervescence de la pneumonie, il se produit des décharges d'urée et d'acide urique

qui précèdent souvent (*décharges précritiques*) la chute de la température, en même temps qu'augmente le coefficient d'utilisation de l'azote.

3° Ces phénomènes, loin de coïncider avec une augmentation parallèle des échanges respiratoires, marchent de pair avec une diminution de ceux-ci. Ils n'exigent donc pas la consommation d'une plus grande quantité d'oxygène.

4° La crise pneumonique spontanée a donc, pour l'une de ses conditions immédiates, sinon pour cause, non des actes d'oxydation directe, mais bien des actes d'hydratation oxydo-réductrice qui expriment le mode réactionnel de défense de l'organisme à l'encontre de l'agression pneumoccocique.

5° Les ferments métalliques qui augmentent l'azote total, l'urée, l'acide urique, le coefficient d'utilisation azotée, tout en diminuant la consommation de l'oxygène, et qui, par conséquent, accroissent non les oxydations directes, mais les actes d'hydratation oxydo-réductrice, agissent donc dans le même sens que l'effort curateur spontané de la nature dans la pneumonie et peuvent servir à le provoquer, à l'accroître ou peut-être à le suppléer.

6° L'observation a démontré qu'ils n'avaient pas d'action sur la lésion pneumonique elle-même. Ils n'ont d'effet que sur l'élément toxi-infectieux et superposent aux réactions vitales et personnelles de l'organisme, une activité parallèle qui se traduit par une disparition plus rapide des symp-

tômes généraux corrélatifs de cette toxi-infection.

7° Ils ne sont donc que l'un des éléments du traitement de la maladie, mais ils en représentent, en quelque sorte, le point central autour duquel viendront se grouper, le cas échéant, les diverses médications qui peuvent être nécessitées par la survenance d'une complication, par une prédominance symptomatique exagérée, ou par les incidents de la lésion elle-même.

8° En dehors de ces médications dans les cas où elles sont légitimées, le traitement de la pneumonie par les ferments métalliques réclame des adjuvants qui sont : la saignée suivant les cas, puis le calomel à dose fractionnée, administré une seule fois, l'alcool à dose modérée, le bichlorhydrate de quinine à petites doses qu'on associe au pyramidon à partir du quatrième jour de la maladie ; enfin, le vésicatoire à partir du cinquième jour.

9° Les ferments métalliques déterminent assez régulièrement des abaissements de la température, une réaction urinaire spéciale et une légère élévation de la tension artérielle.

10° Sur 95 cas traités par la méthode précédente, dont 47 cas très graves, la mortalité n'a été que de 13 cas, soit 13,68 p. 100. Dans 70 p. 100 des cas, la défervescence se produit avant le huitième jour.

11° Le traitement semble moins actif dans les cas de broncho-pneumonie secondaire grave; 14 cas,

tous très graves, ont donné 6 décès, soit 42,8 p. 100 de mortalité.

12° Les ferments métalliques s'emploient en injections hypodermiques profondes, à la dose de 10 centimètres cubes, ou en injections intraveineuses de 5 centimètres cubes dans les cas très graves. La nature du métal *paraît* indifférente. Les injections doivent être commencées dès le quatrième jour et continuées tous les jours ou tous les deux jours, environ, suivant les cas.

13° On peut facilement systématiser dans la pratique courante, l'ensemble des actes thérapeutiques qui constituent le traitement complet de la pneumonie.

14° Il existe une grande similitude entre l'action des ferments métalliques dans la pneumonie et les effets de quelques sérums thérapeutiques, tels que le sérum de cheval, le sérum antidiphtéritique, et le lacto-sérum de BLONDEL.

CHAPITRE V

LE TRAITEMENT DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU, DE SES COMPLICATIONS VISCÉRALES ET DE QUELQUES PSEUDO-RHUMATISMES INFECTIEUX.

I. — Le traitement du rhumatisme articulaire aigu par les ferments métalliques.

J'ai exposé, dans le précédent chapitre, les effets des ferments métalliques dans le traitement de la pneumonie, et l'on m'a objecté aussitôt que la pneumonie avait une évolution cyclique et que la chute thermique brusque qui suit si fréquemment l'injection des ferments métalliques, pouvait être mise sur le compte, non du traitement, mais de la défervescence normale.

J'avais répondu, d'avance, à cette objection, en montrant, d'une part, l'identité qui existe entre les actes chimiques de cette défervescence normale et ceux qui traduisent l'action des ferments métalliques sur les échanges généraux et respiratoires. et d'autre part, la précocité de cette défervescence thérapeutique. En outre, je fournissais une statistique

qui est la plus favorable, peut-être, parmi celles connues jusqu'à présent.

Dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu par les ferments métalliques dont je vais m'occuper en ce Chapitre, on ne peut plus invoquer l'évolution cyclique de la maladie, et les faits que je vais exposer démontrent, sans contestation, au moins l'action de ces agents, non seulement sur la température, mais encore sur l'évolution de la maladie.

J'ai traité 25 cas du rhumatisme articulaire aigu non compliqué, 29 cas compliqués de cardiopathies, puis 13 cas diversement compliqués que je réunirai sous une rubrique générale.

Dans le premier cas qui fut soumis à mon observation, le sujet recevait 4 grammes de salicylate de soude depuis deux jours, sans effet. On suspendit le salicylate pour administrer une injection de 10 centimètres cubes d'argent qui fit baisser la température et diminuer les douleurs, sans suspendre réellement la maladie, puisque après vingt-quatre heures, tout reprit de plus belle. Alors, j'associai l'injection d'argent pratiquée tous les deux jours, avec 4 grammes de salicylate de soude, par doses de $0^{gr},50$ toutes les trois heures, et ce traitement eut, en quatre jours, raison de tous les accidents.

Puisque ferments métalliques, d'une part, et salicylate de soude, d'autre part, paraissaient conduire aux mêmes effets, quelque dissemblable que soit leur mode d'action, il m'a paru rationnel de les employer

concurremment, dès que le malade se présente à l'observation. J'ai toujours agi de cette manière sur mes 67 cas de rhumatismes divers, et les résultats furent très satisfaisants, puisque tous, sauf un, guérirent plus rapidement qu'avec le salicylate de soude employé seul.

Et si faible que soit la mortalité du rhumatisme articulaire, il n'est pas indifférent de noter que, sur mes 67 cas, dont 36 gravement compliqués, il n'y a eu qu'un décès, survenu le dix-septième jour de la maladie, chez un homme de trente-cinq ans qui, dès le début de sa troisième attaque de rhumatisme, fut pris d'endopéricardite infectieuse avec double pleurésie, dyspnée à cinquante-deux respirations, congestion pulmonaire double, et à l'autopsie duquel on trouva, en dehors des lésions précédentes, une endocardite végétante des valvules mitrales et sigmoïdes et une pleurésie interlobaire suppurée. Cinq injections avaient été pratiquées sans résultat, sans préjudice du salicylate de soude et des divers traitements nécessités par les prédominances symptomatiques.

II. — **Les cas simples.**

Entrons maintenant dans le détail des observations recueillies sur les *cas simples*.

Chez tous, on est frappé de la rapidité avec laquelle s'atténuent les symptômes essentiels de la maladie, à savoir la fièvre, les douleurs, le gonflement, et

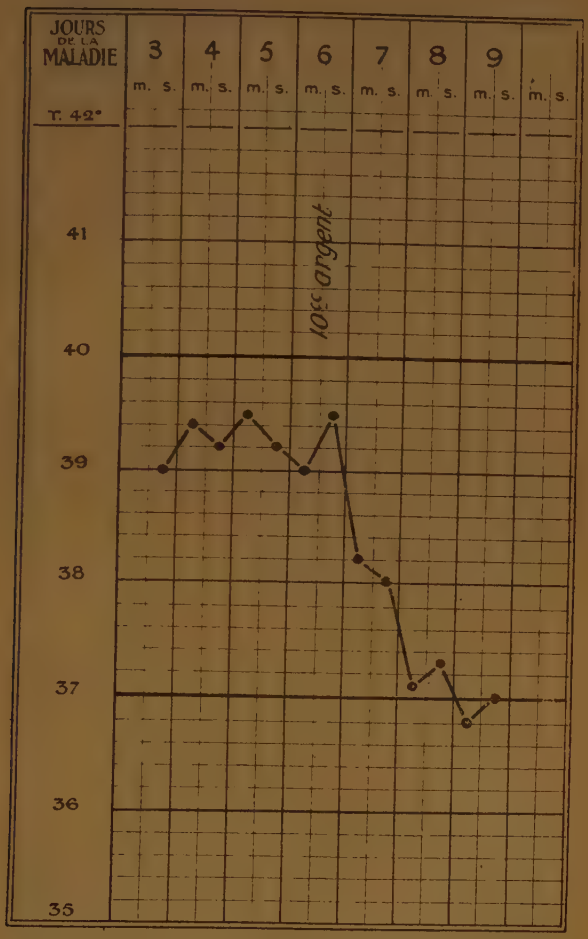
l'épanchement articulaire, et combien peu souvent, il y a de ces retours offensifs qui sont si fréquents au cours de cette maladie, puisque je ne les ai observés que quatre fois ; et encore, ces poussées nouvelles cédèrent-elles toujours plus ou moins rapidement au traitement.

La *température* tombe au-dessous de 38°, de un à six jours, au plus, après le début du traitement. Plus celui-ci est commencé de bonne heure, plus rapide est la défervescence. Jamais, chez les malades d'hôpital, je n'ai eu l'occasion de commencer le traitement avant le troisième jour. Le plus souvent, il n'a été institué que du septième au dixième jour. Deux à trois injections de 10 centimètres cubes de ferment métallique sont suffisantes dans la plupart des cas.

La chute thermique est assez fréquemment subite et présente toute l'apparence des brusques défervescences que l'on observe si habituellement dans la pneumonie. Le TRACÉ N° IV en offre un exemple bien typique.

Quand la défervescence n'est pas brusque, elle s'accomplit toujours en un très court espace de temps, quarante-huit heures, en général. Chaque injection est presque toujours suivie, au bout des vingt-quatre heures, d'un abaissement de la température.

Les *douleurs* subissent une atténuation dès la première injection. Leur disparition totale est un peu



Tracé nº IV. — H., 29 ans. — Rhumatisme articulaire aigu simple

plus tardive que la défervescence thermique et retarde, sur celle-ci, de deux à quatre jours environ. La moyenne des 25 cas donne trois jours et demi pour la défervescence thermique et cinq jours et demi pour la disparition des douleurs.

La *durée de la maladie* est réduite dans de sensibles proportions. La moyenne de durée de mes 25 cas comptée depuis le jour du début jusqu'au moment où le malade, sortant de l'hôpital, est capable de reprendre son travail, a été de dix-huit jours, variant de huit à trente-quatre jours. Chez les sujets traités avant le sixième jour, elle n'a été que de treize jours. Chez ceux traités du sixième au neuvième jour, de dix-neuf jours, et chez ceux traités à partir du dixième jour, de vingt-deux jours.

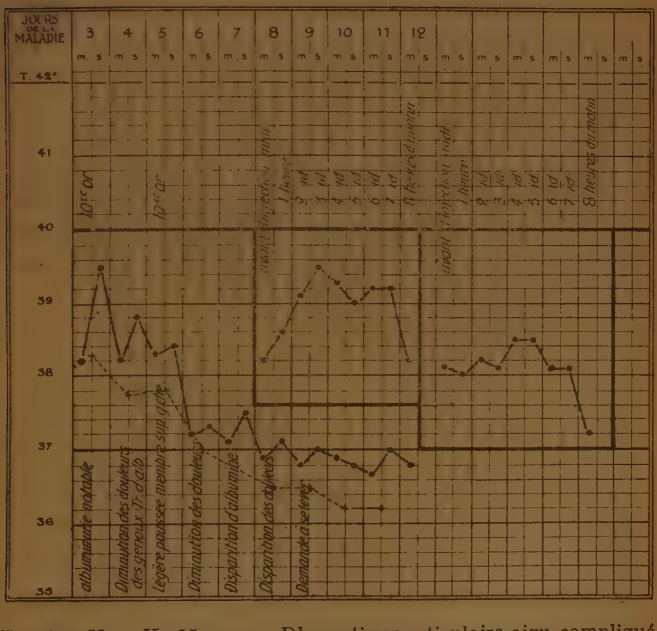
Neuf malades ont présenté, à leur entrée, de l'*albumine* en quantité variable dans leurs urines. Chez tous, elle a disparu sans laisser de traces ultérieures, soit avant la défervescence, soit avec celle-ci.

La *réaction urinaire* s'est manifestée dans la plupart des cas. Parfois, la quantité d'urée éliminée a été considérable ; dans un cas, elle a atteint 70 grammes en vingt-quatre heures. Quand la réaction urinaire n'a pas été complète, il n'est pas un seul de mes cas où l'un ou l'autre de ses éléments n'ait apparu.

Les *métaux employés* ont été l'or, l'argent, le platine et le palladium. L'argent semble avoir été plus actif que les autres métaux, en ce sens que la déferves-

cence thermique, la disparition des douleurs, et l'évolution de la maladie ont été plus rapides ; mais il faut aussi tenir compte de ce fait que les cas traités par le ferment argent, figuraient parmi les plus récents.

A titre d'exemple, je donne ici le tracé qui résume l'observation d'un rhumatisant avec albuminurie



Tracé n° V. — H., 35 ans. — Rhumatisme articulaire aigu compliqué d'albuminurie. — Les deux petits tracés indiquent la marche de la température d'heure en heure après les injections.

traité dès le troisième jour, chez lequel la température tomba le sixième jour, après deux injections.

Les douleurs disparurent totalement le huitième jour, l'albuminurie prit fin le septième jour, et le malade sortit le onzième jour reprendre son travail.

Sur le TRACÉ N° V, j'ai fait figurer les variations thermiques constatées d'heure en heure après les injections, jusqu'à la septième heure, en les faisant suivre de la température relevée le lendemain matin à huit heures, soit vingt heures après l'injection. La température s'élève plus ou moins après l'injection, pour commencer à s'abaisser à la cinquième ou à la sixième heure, et subir, pendant la nuit, une chute qui la ramène presque toujours au-dessous de son taux initial.

III. — Les rhumatismes articulaires aigus compliqués de cardiopathies.

J'arrive aux cas de *rhumatismes articulaires compliqués*.

Dans la première et la plus importante série sont réunis les cas compliqués de *cardiopathies pures* ou de *cardiopathies avec pleurésie, ictère*, etc. Cette série comprend 29 observations, dont l'une, résumée plus haut, fut suivie de mort.

Il n'est pas une seule des 28 autres observations où l'injection de ferments métalliques n'ait eu d'action favorable, non seulement sur la fièvre et les divers symptômes du rhumatisme articulaire aigu, mais auss sur ses complications cardiaques.

J'en citerai deux seulement, à titre d'exemple.

Un employé de commerce, âgé de dix-huit ans, sans antécédents morbides, entre à l'hôpital, le huitième jour de sa maladie, avec une attaque de rhumatisme articulaire aigu localisé aux genoux et aux épaules. Les bruits du cœur sont sourds ; le pouls bat de 90 à 100. On donne 4 grammes de salicylate de soude.

Le douzième jour, la T. S. s'élève à 39°,2; le pouls est à 105. Quoique les douleurs et le gonflement articulaire soient fort atténués, le malade se plaint d'oppression précordiale et il a quarante respirations par minute. Au cœur, on perçoit un bruit de souffle à la pointe et des frottements nets à la base du sternum. L'urine est légèrement albumineuse.

Le treizième jour, T. M., 39°,7; T. S., 40° ; P., 100; R., 40.

Le quatorzième jour, T. M., 40°,4 ; P., 120 ; R., 45. On fait une injection intraveineuse de 5 centimètres cubes d'or.

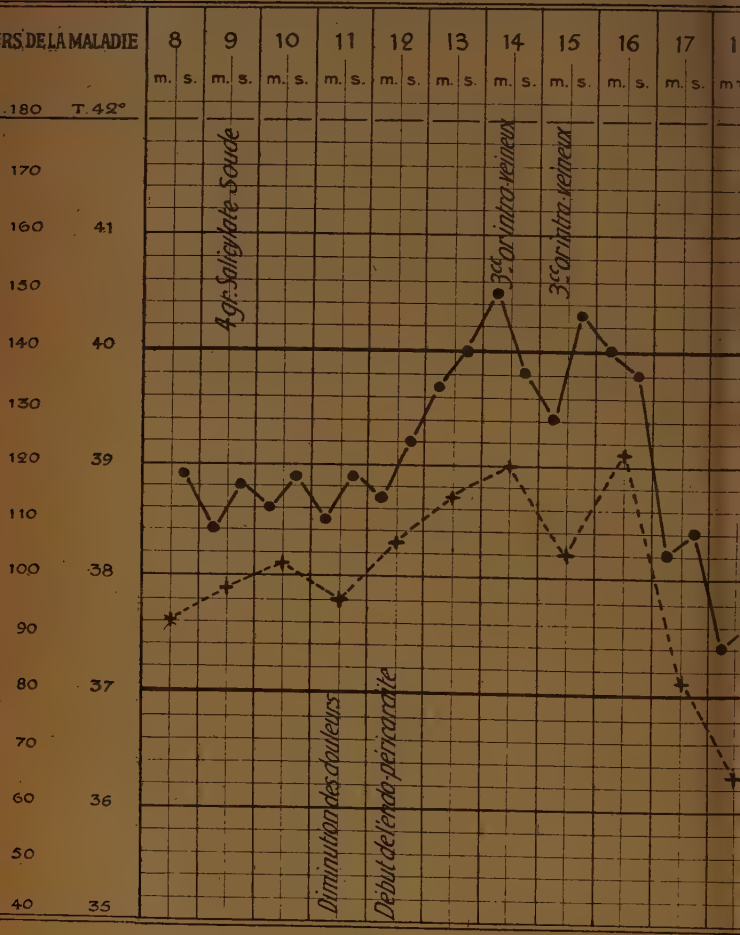
Le soir, légère détente, T. S., 39°,4.

Le quinzième jour, T. M., 39°,8; T. S., 40°,3; P., 104 ; R., 37. Nouvelle injection intraveineuse de 5 centimètres cubes.

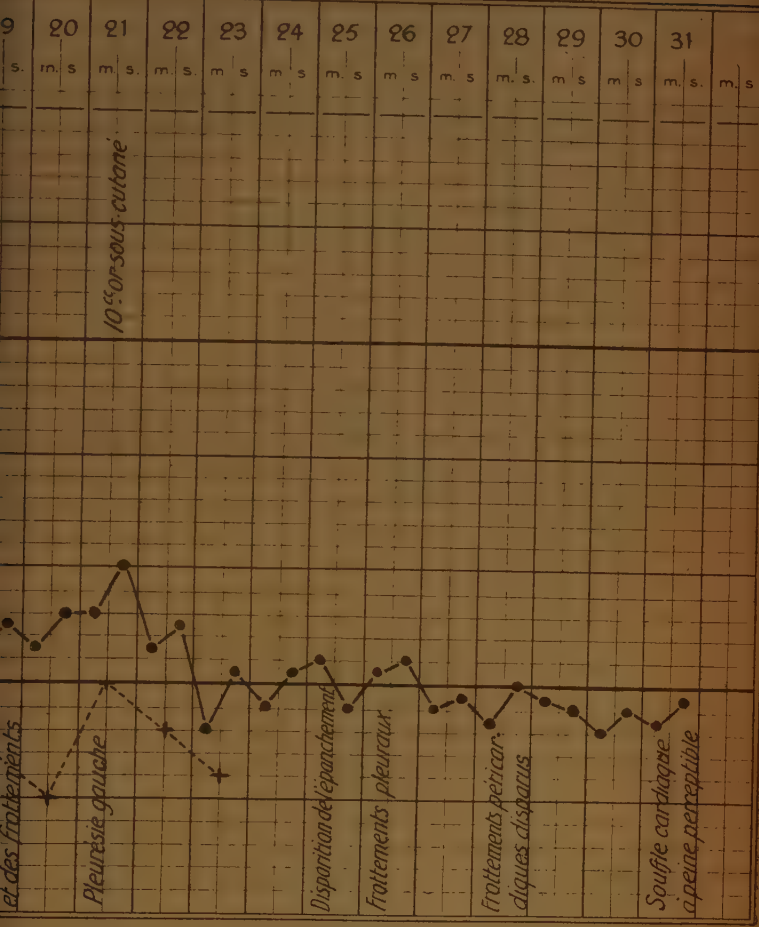
Le seizième jour, T. M., 40 ; T. S., 39°,8; P., 112; R., 48.

Le dix-septième jour, défervescence brusque, T. M., 38°,1 ; T. S., 38°,4 ; P., 81 ; R., 45.

La défervescence s'accentue tous les jours suivants;



Tracé n° VI.— H., 18 ans. — Rhumatisme articula



u compliqué d'endo-péricardite et de pleurésie.

le malade éprouve du bien-être; le souffle et les frottements s'atténuent, quand, le vingt et unième jour, apparaît un souffle pleurétique à gauche qui cède, en deux jours, à une nouvelle injection.

Quand le trente et unième jour, le malade sort de l'hôpital, le souffle de la pointe et les frottements ont complètement disparu.

On se rendra bien compte, sur le TRACÉ N° VI, des divers incidents de cette observation.

Voici une seconde observation recueillie chez un cocher de quarante-huit ans, ayant eu deux attaques rhumatismales antérieures, sans résidu cardiaque. Entré le cinquième jour de sa maladie, il est mis au salicylate de soude (4 grammes). Le dixième jour, les douleurs articulaires sont fort atténuées et les températures sont de 37°,1 à 38°. Mais bientôt, la fièvre se rallume, et le treizième jour, on constate les signes d'une endopéricardite avec 39°, de la dyspnée, de l'urobilinurie, de l'albuminurie, et un mauvais état général.

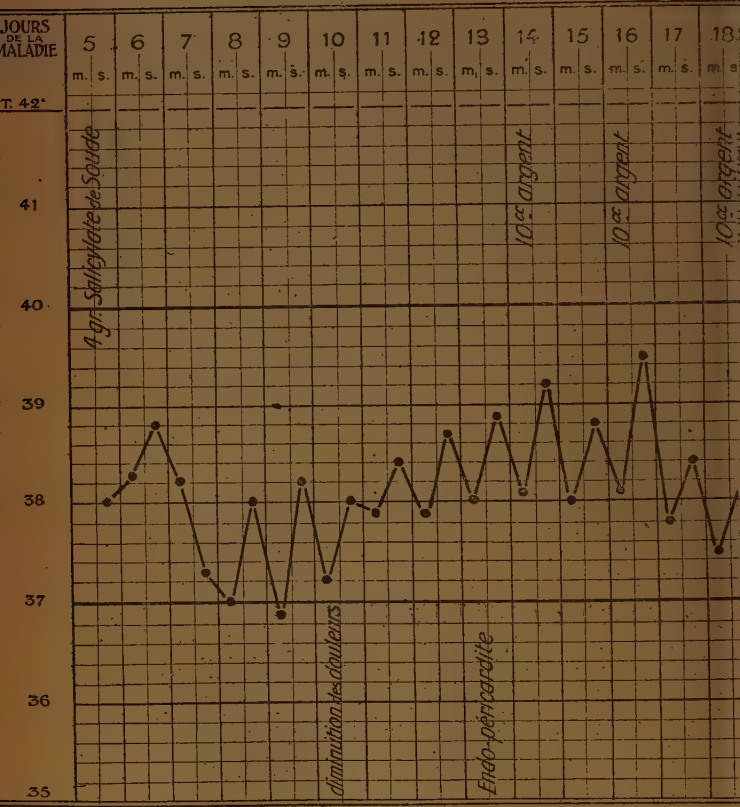
Le dix-septième jour, après deux injections de 10 centimètres cubes d'argent, la défervescence thermique a lieu. Mais, le dix-neuvième jour, la température s'élève de nouveau, une pleurésie se déclare à gauche. On fait, le lendemain, une injection hypodermique de 10 centimètres cubes d'argent : la température s'abaisse, mais l'épanchement persiste. Le vingt-deuxième jour, on met un grand vésicatoire qui est suivi d'une notable amélioration.

Le malade allait mieux, les signes de l'endopéricardite avaient à peu près disparu, l'urine n'était plus urobilinurique et ne renfermait plus d'albumine, quand le vingt-septième jour, se déclare une pleurésie à droite, qui cède rapidement à une injection de 10 centimètres cubes d'or, suivie d'un nouveau vésicatoire. Le malade sort de l'hôpital, le cinquante-sixième jour, après une lente convalescence, complètement guéri de sa double pleurésie, sans frottements péricardiques, et ne gardant plus qu'une trace très atténuée du souffle intense qu'il avait présenté à la pointe de son cœur. (Tracé n° vii.)

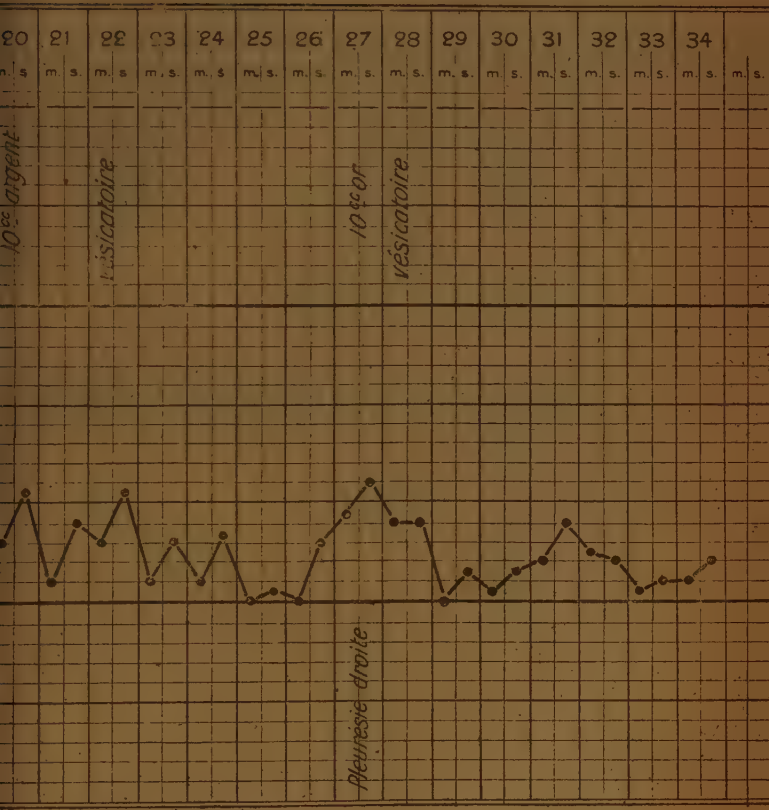
Je ne veux pas multiplier ces observations et citerai seulement encore celle d'un garçon de vingt-deux ans, atteint d'un rétrécissement mitral probablement congénital, et qui fut pris d'une attaque de rhumatisme articulaire aigu, immédiatement compliqué de péricardite.

Nous l'examinons au troisième jour de sa maladie. Le rhumatisme occupe les deux genoux et l'articulation tibio-tarsienne droite. Le malade, très pâle, oppressé, se plaint de douleurs dans la région précordiale où l'on entend des frottements râpeux et un rythme mitral. On prescrit 4 grammes de salicylate de soude et l'on injecte 10 centimètres cubes d'argent.

Le quatrième jour, c'est-à-dire le lendemain, les frottements s'atténuent, mais les bruits du cœur sont sourds et lointains; la matité précordiale s'est étendue, la pointe du cœur bat dans le cinquième espace


JOURS DE LA MALADIE
5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18
m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s.
T. 42°
41
40
39
38
37
36
35
4 gr. Salicylate de Soude
10 cc argent
10 cc argent
10 cc argent
Diminution des douleurs
Endo-péricardite

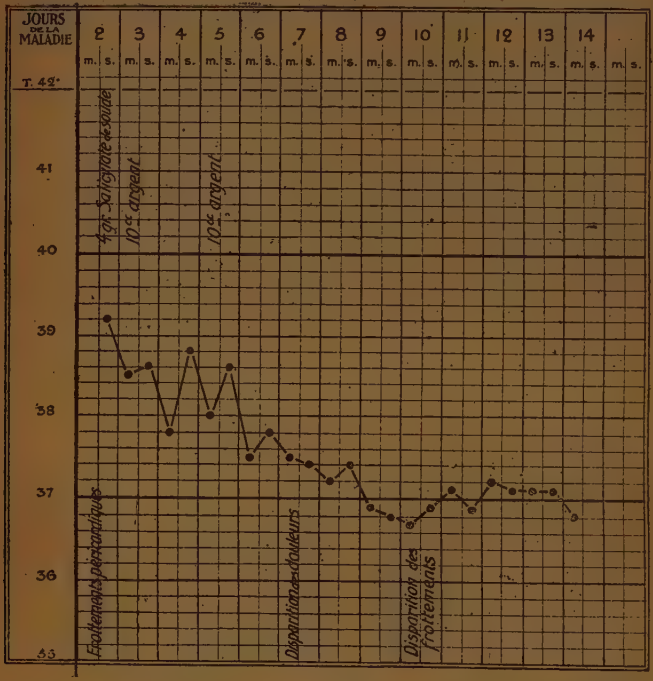
Tracé nº VII.— H., 48 ans. — Rhumatisme ar



aigu compliqué d'endo-péricardite et de pleurésie.

intercostal, un peu en dedans des limites de la matité cardiaque. On fait une deuxième injection d'argent.

La défervescence thermique a lieu le sixième jour ;


JOURS DE LA MALADIE
2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s.
T. 42°
41
40
39
38
37
36
35
4gr Sérum de sortie
10cc argent
10cc argent
Frottements péricardiques
Disparition des douleurs
Disparition des frottements

Tracé n° VIII. — H., 22 ans. — Rhumatisme articulaire aigu. Rétrécissement mitral ancien. Frottements péricardiques.

les douleurs articulaires disparaissent le septième jour, et dès le neuvième jour, on ne perçoit plus aucun frottement ; la matité cardiaque a repris ses dimensions normales, et il ne reste plus que le syndrome mitral pur. (TRACÉ N° VIII.)

En somme, dans les 28 observations (1) de rhumatisme articulaire compliqué de cardiopathies aiguës, les injections de ferments métalliques ont eu une action rapide sur la fièvre, sur les douleurs articulaires et sur l'évolution des complications cardiaques et pleurales. Il est impossible de ne pas être frappé de l'influence que ces ferments ont exercée sur les symptômes physiques des endopéricardites qui ont disparu ou se sont atténués, en fort peu de temps.

Ceux de mes malades qui n'avaient pas d'affection cardiaque avant leur attaque de rhumatisme, sont sortis de leur maladie, pour la plupart, sans résidu apparent du côté du cœur. En même temps, cédaient d'autres symptômes graves tels que urobilinurie, albuminurie et dyspnée.

Dans les cas où des *pleurésies* vinrent compliquer les cardiopathies rhumatismales, à leur décours, l'effet des ferments métalliques associés au vésicatoire et au régime lacté absolu, fut d'autant plus remarquable que leur action est incertaine et douteuse dans les pleurésies ordinaires.

J'ai dit plus haut que dans les cas de rhumatisme articulaire aigu simple, l'action des ferments métalliques était d'autant plus évidente que les malades étaient traités à une époque plus rapprochée du début de leur affection. Il en est de même dans les cardiopathies rhumatismales, puisque, par un heureux hasard,

(1) Défalcation faite du cas de mort.

nombre de mes malades ont été mis en traitement dès le début des complications cardiaques et pleurales, et c'est à ce traitement immédiat que j'attribue, en partie, le succès de la médication.

Ajoutons, comme derniers détails, que les réactions urinaires et thermiques dans les heures qui suivent l'injection, ont été extrêmement fréquentes chez tous nos malades.

Les résultats généraux du traitement peuvent s'exprimer ainsi qu'il suit :

Cinq malades avaient des lésions cardiaques provenant d'attaques antérieures, et s'étant compliquées de péricardite. Chez aucun d'eux, les symptômes cardiaques antérieurs n'ont été modifiés par le traitement, mais les frottements ont totalement disparu dans 4 cas, et persisté très atténués dans un cas.

Sur les 23 malades restant et frappés pour la première fois, par une complication cardiaque, 10 ont guéri totalement ; chez 7, les frottements ont disparu, mais le souffle de la pointe a persisté plus ou moins atténué ; chez 3 autres, le souffle de la pointe était à peine perceptible ; chez deux autres, avec le souffle systolique persistant, on percevait encore de minimes frottements ; enfin chez le dernier, le souffle systolique avait disparu mais on percevait encore des frottements péricardiques.

Tableau résumé des cas de rhumatisme articulaire aigu compliqués de cardiopathies.

NATURE des complications.	DÉBUT du traitement.	DÉBUT de la convalescence.	SORTIE de l'hôpital.	RÉSULTATS du traitement.
H., 27 ans. Maître d'hôtel. 1re atteinte. Endomyopéricardite constatée le 10e jour. Congestion pulmonaire double. Albuminurie.	Injection d'argent les 11e, 13e, 14e, 17e, 19e, 21e, 24e, 26e et 33e jours.	38e jour.	47e jour.	Persistance d'un souffle mitral.
H., 20 ans. Sommelier. 1re atteinte. Endocardite constatée le 4e jour. Congestion pulmonaire et pleurésie.	Injection d'argent les 4e, 6e, 8e, 11e jours.	12e jour.	26e jour.	Persistance d'un souffle mitral très atténué.
H., 25 ans. Garçon boucher. 1re atteinte. Frottements péricardiques constatés le 15e jour.	Injection d'argent le 16e jour.	18e jour.	25e jour.	Frottements à peine perceptibles.
H., 20 ans. Sommelier. 2e atteinte. Endocardite constatée le 10e jour. Congestion pulmonaire. Albuminurie.	Injection d'argent les 19e, 22e, 24e, 27e jours.	31e jour.	58e jour.	Persistance d'un souffle mitral très atténué.
H., 15 ans. Garçon de restaurant. 1re atteinte. Frottements péricardiques constatés le 5e jour.	Injection d'argent les 6e et 8e j.	9e jour.	16e jour.	Guérison complète
H., 40 ans. Valet de chambre. 2e atteinte. Endo-myopéricardite constatée le 15e jour.	Injection d'argent les 16e, 21e, 23e, 30e jours.	36e jour.	67e jour.	Persistance de frottements, souffle disparu.

NATURE des complications.	DÉBUT du traitement.	DÉBUT de la convalescence.	SORTIE de l'hôpital.	RÉSULTATS du traitement.
H., 31 ans. Chauffeur. Myocardite et ictère le 10e j. Péricardite sèche le 16e jour.	10e jour. Injection palladium les 10e, 13e, 15e, 17e, 19e et 23e jours.	24e jour.	36e jour.	Guérison totale sans résidu péricardique.
H., 30 ans. Cordonnier. 6e attaque de rhumatisme déjà compliqué d'insuffisance aortique et mitrale. Péricardite le 8e jour. Pleurésie gauche le 22e jour.	Injection d'argent les 9e, 11e, 13e, 15e, 17e, 19e, 22e, 24e et 36e jours.	37e jour.	45e jour, départ p. Vincennes.	Disparition de tous symptômes péricardiques et pleurétiques. Signes des lésions valvulaires non modifiées.
H., 31 ans. Tapissier. 4e atteinte de rhumatisme déjà compliqué d'insuffisance aortique. Frottements péricardiques le 8e jour.	Injection d'or les 13e et 18e j.	21e jour.	36e jour.	Guérison totale de la péricardite, sans résidu. Lésions aortiques inchangées.
H., 29 ans. Maître d'hôtel. Péricardite constatée le 11e jour.	Injection d'argent les 13e, 16e et 19e jours.	24e jour.	38e jour.	Guérison totale sans résidu.
H., 31 ans. Garçon de magasin. 2e attaque. Endo-péricardite le 4e jour.	Injection de palladium les 4e, 6e, 7e et 9e jours.	12e jour.	24e jour.	Disparition des signes de péricardite. Persistance d'un léger souffle systolique à la pointe.
H., 22 ans. Sommelier. 3e attaque. Début par endo-péricardite.	Injection d'argent les 3e, 5e, 7e, 9e jours. Traitement interrompu par manque de produit.	21e jour.	46e jour.	Persistance d'un souffle systolique à la pointe, et de frottements atténués.

NATURE des complications.	DÉBUT du traitement.	DÉBUT de la convalescence.	SORTIE de l'hôpital.	RÉSULTATS du traitement.
H., 17 ans. Garçon épicier. Endo-péricardite constatée le 12e jour.	Injection d'argent les 13e, 16e, 21e jours. Chute de la température puis poussée nouvelle, et injection de palladium les 37e, 39e, 41e jours.	43e jour.	65e jour.	Persistance d'un souffle systolique à la pointe. Disparition des frottements.
F., 25 ans. Domestique. 3e attaque. Double souffle depuis la 1re atteinte. Frottements péricardiques et congestion pulmon. double constatés le 21e j.	Injection de palladium les 22e, 24e, 26e, 28e et 31e jours.	39e jour.	61e jour.	Persistance du double souffle. Frottements à peine perceptibles. Poumons en parfait état.
H., 18 ans. Journalier. 2e attaque. Cardiaque dès la première. Péricardite le 5e jour.	Injection d'argent le 6e jour.	10e jour.	21e jour.	Persistance d'un léger souffle systolique à la pointe. Péricardite guérie.
H., 26 ans. Garçon de magasin. Frottements de péricardite le 3e jour.	Injection d'or le 5e j.	6e jour.	12e jour.	Guérison complète.
H., 22 ans. Garçon de salle. 2e atteinte. Cardiaque depuis la 1re atteinte. Rythme mitral et frottements dès le 2e j.	Injection d'argent les 3e et 5e j.	6e jour.	13e jour.	Persistance du rythme mitral. Disparition des frottements.
H., 20 ans. Fruitier. 1re attaque. Endo-péricardite dès le 3e jour.	Injection d'or le 4e j.	6e jour.	15e jour.	Persistance du souffle systolique. Disparition des frottements.
H., 19 ans. Garçon boucher. Péricardite dès le 4e j.	Injection de palladium les 4e et 6e j.	9e jour.	14e jour.	Disparition des frottements. Cœur normal.

NATURE des complications.	DÉBUT du traitement.	DÉBUT de la convalescence.	SORTIE de l'hôpital.	RÉSULTATS du traitement.
H., 37 ans. Garçon de restaurant. Endocardite constatée le 16e jour.	Injection d'or les 16e, 19e et 20e j.	26e jour.	41e jour.	Souffle à peine perceptible à la pointe.
H., 18 ans. Employé de commerce. Endo-péricardite le 13e j. Albuminurie. Pleurésie gauche.	Injection intra-veineuse d'or, les 14e et 15e jours.	18e jour.	31e jour.	Souffle très minime. Frottements disparus.
H., 25 ans. Journalier. Endo-péricardite constatée le 8e jour. Albuminurie.	Injection d'or les 3e et 4e jours.	6e jour.	14e jour.	Guérison complète.
H., 31 ans. Journalier. Frottements péricardiques le 8e jour.	Injection d'or les 8e, 10e et 15e j.	17e jour.	30e jour.	Guérison complète.
H., 48 ans. Cocher. Endo-péricardite survenue le 14e jour. Pleurésie gauche le 22e j. Pleurésie droite le 27e jour.	Injection d'argent les 14e, 16e, 18e, 20e, 25e et 27e jours.	29e jour.	56e jour.	Il persiste un souffle systolique à la pointe. Pas de frottements. Pleurésie guérie.
H., 33 ans. Vannier. 4e attaque. Légère péricardite constatée le 15e jour.	Injection de palladium le 17e jour.	19e jour.	26e jour.	Guérison complète.
H., 24 ans. Marchand de vins. Myocardite le 10e jour.	Injection d'argent les 14e et 16e j.	29e jour.		Guérison complète.
H., 19 ans. Employé de commerce. 2e attaque. Endocardite le 5e jour.	Injection de palladium le 6e jour.	19e jour.		Persistance d'un souffle systolique à la pointe, à peine perceptible.
F., 17 ans. Couturière. 3e attaque. Endocardite légère constatée le 5e jour.	Injection de palladium le 6e jour.	25e jour.		Guérison.

IV. — Les rhumatismes articulaires diversement compliqués et les pseudo-rhumatismes infectieux.

La seconde catégorie de rhumatismes compliqués comprend 13 cas, dont 2 cas de bronchite aiguë, 1 cas de congestion pulmonaire grave, 2 cas de rhumatisme puerpéral, 1 cas d'arthrite typhoïdique, 1 cas d'arthrite infectieuse tibio-tarsienne droite avec lymphangite secondaire, 1 cas d'érythème polymorphe avec rhumatisme des deux genoux et synovites tendineuses, enfin 5 cas de rhumatisme blennorragique.

Entrons, à propos de ces cas, dans quelques rapides explications.

Chez les deux rhumatisants compliqués de *bronchite aiguë*, celle-ci fut contemporaine, dans un cas, de la fluxion articulaire, et dans l'autre, survint au déclin de celle-ci, avec une poussée thermique qui fit monter la température de 37°,4 à 39°,1. L'un des malades fut traité par l'argent, l'autre par l'or. Tous deux guérirent sans incident, et sortirent de l'hôpital au quatorzième et au dix-huitième jour de leur maladie. Ils se comportèrent comme les cas de rhumatisme simple, et la poussée thermique observée chez le second malade au moment de l'invasion de la bronchite, céda immédiatement aux ferments métalliques, pendant que la bronchite, elle-même, entrait rapidement en résolution.

Le cas de *congestion pulmonaire aiguë* se rapporte à un tailleur âgé de vingt-cinq ans, soigné au huitième jour d'un rhumatisme articulaire aigu se maintenant depuis le troisième jour entre 39° et 39°,7. On lui fit, les huitième et neuvième jours, une injection d'or. La température s'abaissa de suite, descendit au-dessus de 38°, le onzième jour, en même temps que les douleurs disparaissaient. Le seizième jour, alors que le malade semblait en convalescence et s'alimentait depuis cinq jours, il fut pris de congestion pulmonaire aiguë avec hémoptysie et fièvre à 38°,6-39° qui céda le vingt-quatrième jour, après deux nouvelles injections d'or. La convalescence suivit son cours régulier, et le malade sortit guéri le trente-sixième jour.

Les 4 cas de *pseudo-rhumatismes infectieux* furent particulièrement graves.

Une femme, de trente-quatre ans, fait une fausse couche de trois mois, le 20 décembre. Elle est prise, le 8 janvier, d'ictère infectieux avec deux foyers de broncho-pneumonie aux bases des poumons — T. M., 39°,6. Le 16, apparaissent des douleurs et du gonflement dans l'épaule et le poignet droits. On la met au régime lacté, avec une potion à l'oxyde blanc d'antimoine, et les 17 et 19, on pratique une injection d'or. La température tombe le 20 à 37°,6. Le 22, les douleurs s'améliorent. Le 23, le souffle reparaît aux bases des deux poumons où l'on perçoit encore des râles humides. Le 24, nouvelle poussée dans toutes

les articulations de la main droite, avec une température de 38°,3. On manque de ferment métallique, et l'on se contente d'immobiliser la main sur une planchette. Cette seconde poussée, plus longue que la précédente, persiste jusqu'au 5 février. La malade sort guérie, le 8 février.

Dans un deuxième cas d'arthrite puerpérale de la hanche avec luxation spontanée chez une couturière âgée de dix-neuf ans, deux injections d'argent diminuèrent sensiblement les douleurs, sans exercer d'action sensible sur la température, non plus que sur la marche de la maladie.

Le troisième cas est celui d'un garçon épicier de dix-sept ans, surmené, pris, le 20 octobre, de douleurs violentes dans le genou et le cou-de-pied droits. L'articulation tibio-tarsienne est violacée, avec un œdème qui occupe tout le pied et la moitié inférieure de la jambe. T. 38°,5. On fait une injection d'or, les 24 et 27 octobre. La douleur du genou disparaît, la température tombe à 37°,2-36°,7. Mais le cou-de-pied demeure très douloureux. Le 1er novembre, traînée de lymphangite tout le long de la jambe. Le malade passe en chirurgie où, le 5, on lui ouvre un gros abcès ganglionnaire de l'aine. Il rentre dans nos salles le 29 novembre, et sort guéri le 15 décembre.

Le quatrième cas est une femme de quarante ans qui, au décours d'une fièvre typhoïde très grave, fut prise d'arthrites purulentes streptoco-staphylococciques des coudes et des épaules, ainsi que de

vastes abcès des fesses, suivis d'escarres gangréneuses. Après deux injections d'argent pratiquées au niveau de l'articulation du genou qui était pleine de pus, tendue et extrêmement douloureuse, les douleurs disparurent presque complètement, pendant que l'articulation diminuait de volume, comme si l'épanchement purulent s'était résorbé. En même temps, la température tombait brusquement de 2°,2. Jamais je n'ai vu la courbe thermique des heures qui suivent l'injection, présenter de pareilles chutes de température. Rien ne fut plus frappant que la rapide modification des articulations malades sous l'influence des injections locales. Le genou droit, qui renfermait environ 50 grammes de pus, subit une résolution en quarante-huit heures.

Le *rhumatisme blennorragique* fut observé chez un cocher de vingt-cinq ans, quinze jours après la cessation de l'écoulement. L'affection débuta par une poussée générale sur toutes les grandes articulations du côté droit et, huit jours après, se localisait dans le poignet. Deux injections d'or furent pratiquées les neuvième et onzième jours. Elles eurent pour effet de diminuer les douleurs et d'abaisser la température de 37°,9-38°,5 à 37°,2-38°. La douleur disparut le seizième jour. Puis eut lieu une petite reprise douloureuse, le dix-neuvième jour, qui céda spontanément le vingt-quatrième, en même temps que réapparaissait un léger écoulement blennorragique.

Le deuxième cas est un fumiste âgé de soixante ans,

atteint de rhumatisme blennorragique du poignet droit et des petites articulations de la main, compliqué de pyélo-cystite et d'orchite. La complication articulaire date de huit jours. Elle est extrêmement douloureuse. On pratique, le jour même, une injection de palladium au niveau du poignet. Dès le lendemain, les douleurs et le gonflement diminuent. Ce malade, traité ensuite par des applications de plaques radifères, guérit radicalement de son arthrite.

Le troisième cas est un garçon d'hôtel, âgé de vingt-huit ans, atteint d'arthrite blennorragique du cou-de-pied droit, au décours d'une blennorragie. Ici encore l'injection de palladium modère les douleurs et active la résolution qui fut complétée par l'application de plaques radifères.

Le quatrième cas est une jeune fille de vingt-deux ans, atteinte depuis deux mois de rhumatisme blennorragique chronique du poignet droit, ayant abouti à l'ankylose. L'injection de palladium fut employée tardivement, au moment d'une poussée aiguë très douloureuse dans la jointure ankylosée. Elle eut pour effet de calmer les douleurs et de diminuer rapidement le gonflement.

Le cinquième cas est un garçon de magasin, âgé de dix-neuf ans, atteint d'un arthrite blennorragique récente occupant le genou gauche. On constate encore un peu de gonflement douloureux au poignet et au cou-de-pied du même côté. On pratique trois injections de ferment argent, les onzième, treizième

et seizième jours. Chaque injection est suivie d'une sensible amélioration, et le malade sort guéri le vingt-sixième jour.

Le dernier cas est celui d'une cuisinière de trente-cinq ans, atteinte d'*érythème polymorphe* accompagné d'arthropathies fémoro-tibiales fugaces et d'une *synovite aiguë* très douloureuse de la gaine des extenseurs de la main gauche. Trois injections d'or furent pratiquées dans le tissu conjonctif sous-cutané, au niveau de la synovite. Les douleurs disparurent après la première injection et une résolution complète de la synovite suivit la troisième. Voilà encore un exemple de l'intensité et de la rapidité avec lesquelles agissent les injections *loco dolenti*.

Sauf en ce qui concerne cette action locale, je ne donne cette dernière observation qu'à titre de document d'attente, et j'insiste principalement sur les précédentes où l'action des ferments métalliques ne saurait être mise en doute. Entre autres, la congestion pulmonaire post-rhumatismale et le rhumatisme compliqué de broncho-pneumonie double et d'ictère, offraient tous deux une haute gravité. Les accidents, si intenses qu'ils fussent, ont rapidement cédé devant les ferments métalliques, durant l'action desquels les réactions urinaires et thermiques se sont régulièrement manifestées.

V. — Conclusions thérapeutiques.

De l'étude de ces 67 cas de rhumatisme articulaire simple ou compliqué et de pseudo-rhumatismes, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° L'emploi des ferments métalliques associés au salicylate de soude à dose modérée (4 grammes, en doses de $0^{gr},50$ toutes les deux heures) et au régime lacté, diminue la température des rhumatisants aigus, fait disparaître les douleurs, atténue les poussées nouvelles et raccourcit sensiblement la durée de la maladie ;

2° Les effets des ferments métalliques et du salicylate de soude sont moins actifs quand les deux médicaments sont employés isolément que lorsqu'ils sont associés ;

3° La nature du métal employé paraît n'avoir qu'une importance secondaire. Il semblerait pourtant que l'argent jouit d'une activité peut-être un peu plus grande ;

4° Les réactions urinaires et thermiques, après l'emploi des ferments métalliques, sont au moins aussi fréquentes chez les rhumatisants que chez les pneumoniques. Plus les réactions urinaires sont intenses et complètes, plus les effets des ferments métalliques sont favorables ;

5° Le traitement est d'autant plus efficace et rapide qu'il est institué à une époque plus rapprochée du début de la maladie ;

6° Il possède une remarquable influence sur les complications cardiaques, même dans les cas où ces complications surviennent chez des individus dont le cœur a été antérieurement touché. L'intervention, dès le début, est une des conditions du succès. Dans près de la moitié des cas traités, les malades ont guéri sans conserver de troubles appréciables du côté du cœur. Aucun traitement n'a donné jusqu'ici des résultats aussi importants ;

7° Ce traitement a fort bien réussi dans des cas de rhumatisme articulaire aigu compliqués de bronchite aiguë ou de congestion pulmonaire grave ;

8° De même, il a paru avoir une action tout à fait remarquable dans 4 cas de pseudo-rhumatisme infectieux et dans 1 cas de synovite tendineuse compliquant l'érythème polymorphe ;

9° Dans ces cas, l'injection de ferment métallique pratiquée *loco dolenti*, a été suivie de la prompte disparition des accidents articulaires et synoviaux ;

10° Ce traitement mérite encore d'être employé dans le rhumatisme blennorragique où il paraît nettement calmer les douleurs et favoriser la résolution de l'arthrite ;

11° Dans les complications de haute gravité, dans les cardiopathies et dans les pseudorhumatismes infectieux, il faut user de la voie intra-veineuse ou employer les injections au niveau du siège de la complication ;

12° Dans tous les cas de rhumatisme articulaire

aigu compliqués d'albuminurie, d'ictère ou d'urobilinurie, l'action favorable du traitement s'est promptement fait sentir ;

13° Par conséquent, les ferments métalliques en injections hypodermiques ou intra veineuses, associés au salicylate de soude et au régime lacté absolu, constituent un *traitement de choix* du rhumatisme articulaire aigu et des pseudo-rhumatismes infectieux, qu'ils soient simples ou compliqués ;

14° On les emploiera en injections hypodermiques, à la dose de 10 centimètres cubes, ou en injections intraveineuses, à celle de 5 centimètres cubes. Les injections seront renouvelées tous les jours ou tous les deux jours, jusqu'à disparition de la fièvre et des douleurs articulaires. Dans les cas de complications graves, il sera nécessaire de pratiquer des injections quotidiennes. On prendra pour guide leurs effets sur la température, sur la douleur, sur l'état général, ainsi que les réactions urinaires.

CHAPITRE VI

LE TRAITEMENT DE LA MÉNINGITE AIGUE

I. — La méningite aiguë non tuberculeuse.

Il me reste à envisager les effets des ferments métalliques dans plusieurs états morbides où j'ai eu l'occasion de les employer, ce qui nous conduira à limiter les cas dans lesquels ils sont utiles et à fixer ceux où ils sont contre-indiqués, toutes réserves faites sur le caractère encore tendancieux des conclusions d'attente qui seront formulées tout à l'heure et qui devront être confirmées par de plus nombreuses observations avant d'acquérir une valeur définitive.

La première série d'observations qui méritent d'être relevées est constituée par des cas de *méningite aiguë*.

Voici comment je fus conduit à traiter des méningites par les ferments métalliques.

Une femme de chambre, âgée de trente-cinq ans, en descendant de l'impériale d'un omnibus, fit une chute sur la tête, perdit connaissance et fut apportée à l'hôpital Beaujon. Quinze heures après, quand je l'examinai, elle était encore dans le coma, vomissant

des matières sanguinolentes, avec une température à 36°, un pouls petit et rapide, le facies blafard et les lèvres décolorées. Le lendemain, elle reprend une vague connaissance, continue à vomir, se plaint d'un violent mal de tête et d'une vive douleur à la nuque. Elle a de la photophobie, et sa pupille gauche est dilatée. La face et le corps sont couverts d'ecchymoses, et l'on remarque, entre autres, une énorme ecchymose de la paupière inférieure gauche. La température monte à 38°,5. La nuit suivante est mauvaise ; la malade est prise d'un délire violent, pousse des cris et doit être maintenue dans son lit. Le pouls est ralenti à 72 et très irrégulier.

Le lendemain matin, T. M., 38°,1. L'agitation continue ; la raie méningitique est très accentuée, mais le signe de Kernig fait défaut. Une ponction lombaire donne issue à un liquide sanguinolent. On remarque une grosse ecchymose mastoïdienne à gauche.

On était en droit de craindre l'apparition d'une méningite traumatique, et en l'absence d'un traitement efficace, je tentai, pendant quatre jours, une injection quotidienne de 5 centimètres cubes d'organosol manganique.

Le cinquième jour, les températures du matin et du soir étaient à 37°,4 ; l'inégalité pupillaire avait disparu ; une amélioration générale se manifestait dans tous les symptômes, et la malade sortait guérie après quinze jours d'hospitalisation.

C'était là, bien entendu, une observation d'attente,

puisque le diagnostic de méningite n'avait jamais été ferme, et qu'on aurait pu soutenir l'idée d'une simple commotion cérébrale. Mais l'heureuse issue de la maladie et la parfaite innocuité du traitement étaient autant de prétextes pour en tenter l'application dans les méningites vraies contre lesquelles la thérapeutique actuelle est si désarmée. L'occasion se présenta de faire cette tentative.

Quelques jours après, nous recevions à l'hôpital Beaujon, une cuisinière de vingt-trois ans, manifestement atteinte d'une méningite datant d'environ huit jours, soupçonnée mais non démontrée tuberculeuse, en raison de l'incertitude des symptômes pulmonaires. Céphalalgie violente, vomissements, état semi-comateux, raideur douloureuse de la nuque, photophobie et douleurs vives à la pression des globes oculaires, signe de Kernig, rétraction de l'abdomen et raie méningitique, légère paralysie faciale et monoplégie brachiale gauches, inégalité pupillaire, T. M., 38°, T. S., 38°,6, P. 100, irrégulier, tels étaient les principaux symptômes sur lesquels on fonda le diagnostic de méningite.

On administra de suite du calomel qui provoqua une forte évacuation, et l'on fit une ponction lombaire sans que l'état s'améliorât en quoi que ce fût.

Alors, vers le douzième jour de la maladie, je fis pratiquer une injection hypodermique profonde de 5 centimètres cubes d'organosol manganique. Dès le lendemain, la température s'abaissait à 37°,5 le matin

et 38° le soir ; le pouls tombait à 92, la connaissance revenait, et la malade répondait aux questions. L'urine renfermait une énorme quantité d'acide urique et d'indoxyle, et le nitrate d'urée se desséchait en givre, le long des parois du verre, après l'addition d'acide nitrique.

Les six jours suivants, l'on renouvelle l'injection puis l'on s'arrête, les deux dernières injections ayant donné lieu, six heures après, à une élévation temporaire de la température à 38°,6, toujours suivie, le lendemain, d'un abaissement de 0°,6 à 1°. Chacune de ces injections détermine les mêmes réactions urinaires. Après la troisième, la décharge d'indoxyle fut telle, que celui-ci cristallisa au bout de dix minutes, et se déposa, sous forme d'une fine poussière noirâtre, au fond du verre à expérience. Après la deuxième injection, l'amélioration était déjà manifeste ; la malade demandait à manger et parlait de se lever. Après la troisième injection, la raideur douloureuse de la nuque avait cessé ; la paralysie faciale n'existait plus, les pupilles étaient égales. Après la cinquième, la malade remuait son bras gauche. Après la sixième, elle pouvait le mettre sur sa tête, et s'en servir pour prendre sa nourriture.

Mais le soir de celle-ci, elle fut prise d'une abondante diarrhée très fétide, et la température monte à 39°,2, en même temps qu'elle se plaint d'une vive douleur à la fesse gauche, au niveau de l'avant-dernière injection. La région est chaude, rouge, tendue, douloureuse.

Deux jours après, on évacue un énorme abcès rempli de pus bien lié, et la température, qui oscillait de 37°,4 à 39°,4, tombe brusquement à 37°,6, puis à 37°.

La malade se sentait parfaitement bien, et nous la croyions définitivement guérie, quand se déclara une *phlegmatia alba dolens* à la jambe gauche, avec une légère poussée thermique. Le membre est immobilisé dans une gouttière pendant vingt jours ; la *phlegmatia* suit une évolution normale et favorable. Un mois après, la malade sort de l'hôpital, tout à fait guérie.

En somme, la maladie dura quatre-vingts jours, dont dix-neuf pour la méningite, six pour l'abcès fessier, vingt-deux pour la *phlegmatia*, et vingt-cinq pour la convalescence totale.

Dans cette observation, le diagnostic méningite est indiscutable, et il a été porté sans hésitation par tous les médecins qui ont vu la malade. La guérison n'est pas discutable, non plus, puisque revue huit mois après sa sortie de l'hôpital, notre ex-méningitique était en parfaite santé.

Il n'y a d'obscurité que sur la *nature de la méningite*. D'aucuns la qualifièrent de tuberculeuse, parce que l'on percevait, au sommet du poumon droit, un peu de résistance à la percussion et une vague obscurité du murmure respiratoire, avec tendance à l'expiration prolongée. Pour ma part, non seulement je suis resté dans le doute, d'abord parce que manquait l'appoint de l'examen cytologique du liquide céphalo-

rachidien, puis parce que la santé générale de la malade est demeurée depuis lors aussi bonne que possible. Aujourd'hui, j'irai même plus loin, et je repousse nettement l'idée de tuberculose, aussi bien pour les motifs précédents qu'en raison de l'insuccès absolu qui a suivi toutes nos tentatives de traitement de la méningite tuberculeuse par les ferments métalliques.

Il y a donc toutes les chances possibles que cette malade fût atteinte d'une méningite non tuberculeuse. Or, l'on sait que celle-ci guérit spontanément dans un certain nombre de cas, ce qui ôte de suite un degré de valeur à mon observation. Mais, il n'en résulte pas moins de celle-ci, que l'amélioration des symptômes a suivi pas à pas les injections successives, pendant que se montraient à leur maximum les réactions urinaires caractéristiques de l'action des ferments métalliques.

Faut-il faire intervenir encore le fait de cette sorte d'*abcès de fixation* qui a suivi la dernière piqûre, et lui attribuer un effet thérapeutique? Je ne le nie pas, mais il faut se souvenir aussi que l'amélioration des principaux symptômes, et particulièrement la disparition des paralysies faciale et brachiale gauches, ont précédé de plus de quarante-huit heures cet abcès de fixation.

Les tensions artérielle et capillaire se sont comportées dans ce cas, comme à l'ordinaire. Toutes deux ont augmenté sous l'influence de l'organosol manganique :

	T. A.		T. C.
Avant le traitement	12 cc.	—	12 cc.
24 h. après la 1re injection	13 cc.	—	13 cc.
— 3e —	13 cc.	—	13 cc.
— 4e —	13 cc.	—	12 cc.
— 5e —	14 cc.	—	16 cc.
— 6e —	13 cc. 5	—	13 cc.

Trois quarts d'heure après la sixième injection, la tension artérielle monta à 15 centimètres cubes, et la tension capillaire à 14.

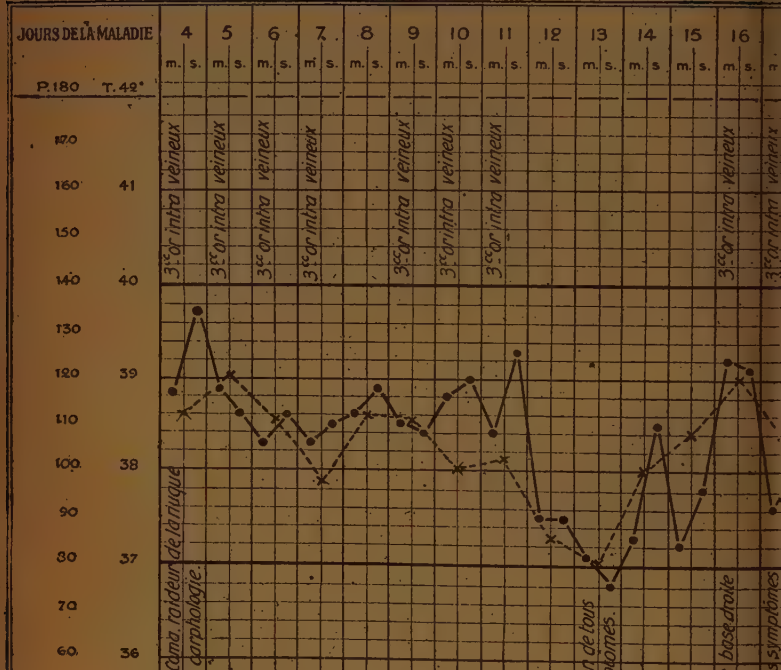
Je puis encore fournir deux observations :

Un jardinier, âgé de quarante ans, au décours d'une grippe, est pris de délire, puis tombe rapidement dans le coma. Quand on l'apporte à l'hôpital, il a de la raideur à la nuque, le signe de Kernig, du myosis et de la carphologie. On le traite à l'aide d'injections intraveineuses de 5 centimètres cubes d'hydrosol or. Après huit jours de traitement, durant lesquels il reçut sept injections, le malade allait mieux, revenait à la conscience, et commençait à parler. Le quinzième jour, le mieux s'accentuait, quoiqu'il y eût toujours de l'incontinence de l'urine et des matières fécales quand, dans la nuit, il fut pris d'un grand frisson. Le lendemain, on constatait un foyer de pneumonie à la base du poumon droit, qui mit, de nouveau, ses jours en danger, puisque les symptômes méningitiques reparurent. On fit trois nouvelles injections intra veineuses d'or, et la défervescence se produisit en lysis, à partir du septième jour de la pneumonie. Les derniers vestiges de la méningite ne disparurent que le trente-deuxième jour. A partir de ce moment, la convalescence fut

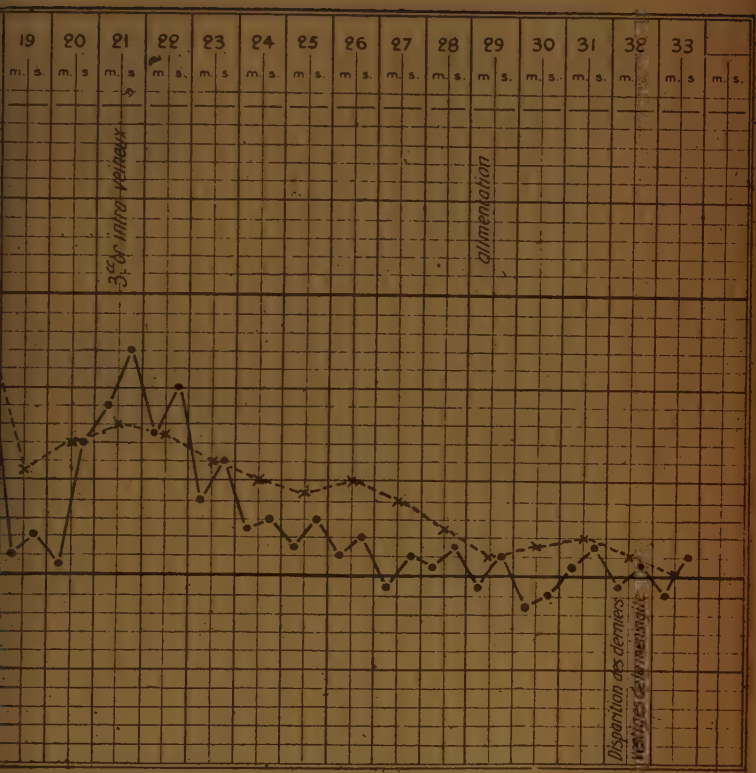
régulière, et le malade sortait, complètement guéri, le quarante-neuvième jour de sa maladie.

Quatre ponctions lombaires furent pratiquées. La première, le sixième jour, produisit 20 centimètres cubes de liquide sorti sous forte pression, clair, donnant par centrifugation un gros culot fibrineux et renfermant beaucoup de polynucléaires et quelques lymphocytes. Dans la deuxième, pratiquée le dixième jour, on obtint 20 centimètres cubes de liquide clair, un culot fibrineux, de nombreux polynucléaires et peu de lymphocytes. La troisième ponction fut faite le treizième jour, au moment de la première défervescence : liquide toujours clair, même culot, beaucoup de polynucléaires, augmentation des lymphocytes, apparition de quelques mononucléaires; cinq centimètres cubes de ce dernier liquide furent injectés dans le péritoine d'une souris qui mourut en vingt-quatre heures, et dans le sang de laquelle on reconnut des pneumocoques. La quatrième et dernière ponction fut faite le quarante et unième jour, en pleine convalescence ; le liquide très clair ne sortait plus sous pression, ne donnait pas de culot, et ne renfermait plus que de rares lymphocytes.

Les réactions urinaires furent très marquées, après la plupart des injections. Celles-ci eurent, sur la température, une action dépressive manifeste (Tracé n° ix) et la courbe des températures prise d'heure en heure après l'injection, revêtit l'aspect typique que j'ai signalé plus haut.

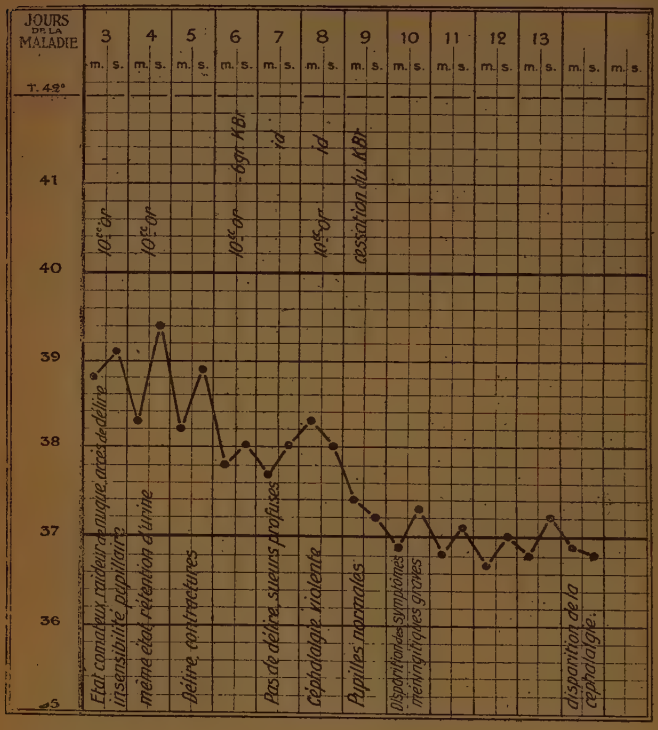


Tracé nº IX. — H., 40 ans. — Ménin


19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33
m. s.
3.cc Cr intra veineux
alimentation
Disparition des derniers
vestiges de fermentation

ıs pneumococcique. Pneumonie.

La dernière observation est celle d'un journalier de trente-trois ans, traité dès le troisième jour de sa maladie, par 10 centimètres cubes d'hydrosol or,



Tracé n° X. — H., 33 ans. — Méningite aiguë non tuberculeuse.

en injection sous-cutanée. La défervescence thermique commençait le sixième jour et fut complète le neuvième jour. La plupart des symptômes méningitiques avaient disparu le dixième jour. La céphalal-

gie cessa le quatorzième jour ; puis la convalescence suivit son cours régulier, et le malade sortit guéri le vingt-huitième jour.

Quatre ponctions lombaires furent pratiquées :

Première ponction, troisième jour, 20 centimètres cubes, liquide clair en hypertension. Beaucoup de lymphocytes, polynucléaires moins abondants, rares mononucléaires.

Deuxième ponction, neuvième jour. Liquide toujours en hypertension. Très nombreux lymphocytes ; ni polynucléaires, ni mononucléaires.

Troisième ponction, seizième jour. Peu d'hypertension. Diminution des lymphocytes.

Quatrième ponction, vingt-septième jour. Pas d'hypertension. Rares lymphocytes.

Les injections ont été faites les troisième, quatrième, sixième et huitième jours. Les réactions urinaires ont été presque constantes, et l'effet sur la température très caractéristique. (Tracé n° x.)

II. — **Considérations générales.**

Voilà donc trois observations de méningites aiguës, guéries après injections de ferments métalliques. Quoiqu'il y ait peut-être quelques doutes sur la nature du premier cas, l'évolution ultérieure de la maladie tend, au moins, à faire admettre qu'elle n'était pas tuberculeuse. Le deuxième cas était cliniquement d'origine pneumococcique. Quant au

troisième, malgré l'abondante lymphocytose constatée dans le liquide des ponctions des cinquième et neuvième jours, et l'absence de polynucléaires dans la ponction du neuvième jour, il n'a pas eu, non plus, les allures et la marche de la méningite tuberculeuse.

Mais ces trois cas ont été fort graves, et tous trois ont guéri. Je suis sûr que la guérison est possible dans les méningites non tuberculeuses, et M. GRASSET dit nettement que « la constatation, chez un malade, de symptômes nettement méningitiques, n'implique pas nécessairement un pronostic fatal, et que dans quelques cas, du reste exceptionnels, la guérison est possible (1) ».

D'autres prétendent que le *méningisme* seul peut guérir, et que la méningite vraie ne guérit pas.

On demeure dans la vérité clinique, en disant que la méningite aiguë guérit rarement. Il y a donc toutes les raisons possibles pour admettre que la guérison de nos trois malades est due aux ferments métalliques, d'autant que les effets de ceux-ci sur la température et sur les symptômes, de même que les réactions urinaires et thermiques qui ont suivi leur emploi, attestaient leur activité.

Je n'invoquerai aucune théorie pour expliquer ces guérisons. Il suffit de les constater, en attendant de nouveaux faits que l'on pourra soumettre à une étude plus approfondie. C'est alors seulement qu'il

(1) GRASSET, Traitement des méningites aiguës, Traité de thérapeutique appliquée d'ALBERT ROBIN, fasc. XIV, p. 17, 1898.

sera permis de proposer une théorie. En attendant, bornons-nous à invoquer simplement, cette action des ferments métalliques sur la toxi-infection, action que nos recherches antérieures ont commencé à élucider.

III. — **La méningite tuberculeuse.**

Par contre, j'ai soigné 24 cas de *méningite tuberculeuse* par des injections intra-musculaires ou intra-veineuses d'or, d'argent, de platine, de palladium et de manganèse, et tous ont succombé.

La différence est donc absolue, entre les méningites aiguës tuberculeuses et les non tuberculeuses. Aucune des considérations précédentes ne sont applicables à ces dernières.

Cependant, de l'examen de ces cas, on peut tirer quelques menus enseignements.

Chez une femme de vingt-huit ans, une monoplégie brachiale disparut après la deuxième injection de manganèse, pour reparaître deux jours plus tard, malgré la continuation du traitement. La malade ne succomba que le trente-cinquième jour, après des alternatives de mieux qui donnèrent quelque espérance.

Chez un enfant de deux ans, traité par Moizard, quatre injections successives de manganèse firent tomber la température de 39°,4 à 36°,6 ; mais la mort survint deux jours après la dernière injection, avec

une brusque poussée de la température à 40°. Cet abaissement thermique a été constaté dans 8 autres cas, entre autres chez une femme de vingt-quatre ans, traitée à partir du douzième jour, chez qui la température tomba de 40,1 à 38°, et qui mourut le surlendemain avec 40°,6. Dans ces cas encore, une amélioration passagère de la plupart des symptômes suivit la première injection.

Retenons seulement, d'une part, les abaissements fréquents de la température, d'autre part, les améliorations passagères et la durée plus longue de la maladie, dans les cas de méningite tuberculeuse traités par les ferments métalliques.

On objectera, avec raison, que dans cette affection, on observe souvent des rémissions thermiques et symptomatiques qu'il ne faudrait pas mettre à l'actif du traitement. Mais leur fréquence dans les cas traités est de nature à encourager de nouvelles recherches. Remarquons que les cas de méningites aiguës qui ont guéri, avaient été traités dès une époque très voisine de leur début, tandis que le traitement n'a été appliqué que plus tardivement dans les cas de méningite tuberculeuse, soit du dixième au treizième jour, en moyenne. S'il était possible d'intervenir dès les premiers jours de la maladie, peut-être obtiendrait-on des résultats plus encourageants.

IV. — **Conclusions thérapeutiques.**

1° Les guérisons observées dans 2 cas de méningite aiguë, dans 1 cas de méningite pneumococcique et dans 1 cas plausible de méningite traumatique, par l'emploi des ferments métalliques, doivent inciter les médecins à utiliser ce mode de traitement dans une affection si rebelle à la thérapeutique actuelle.

2° Aucun métal ne semble avoir d'action spécifique, mais leur introduction par la voie intraveineuse est manifestement plus efficace que par la voie sous-cutanée.

3° Les injections seront pratiquées quotidiennement, sans préjudice des agents médicamenteux classiques que l'on oppose aux prédominances symptomatiques de la maladie.

4° L'apparition des réactions urinaires et thermiques, dans les vingt-quatre heures qui suivent les injections, comporte un pronostic plus favorable.

5° On suspendra les injections en cas de défervescence thermique, mais on les reprendra à la plus minime élévation de température, surtout si quelqu'un des symptômes méningitiques persiste encore.

6° Les ferments métalliques mériteraient d'être utilisés dans le traitement des méningites traumatiques et des commotions cérébrales s'accompagnant de méningisme.

7° Dans les méningites tuberculeuses, on n'a obtenu jusqu'ici que des améliorations thermiques et sympto-

matiques passagères, avec, peut-être, une prolongation de la maladie, mais aucune guérison. Néanmoins, il y aurait lieu de poursuivre les recherches entreprises, en se servant de solutions métalliques très concentrées, par la voie intra veineuse, aux doses quotidiennes de 5 centimètres cubes, chez des sujets que l'on pourrait traiter à une époque très rapprochée du début de leur affection.

CHAPITRE VII

LE TRAITEMENT DE DIVERSES MALADIES AIGUËS ET CHRONIQUES

I. — Fièvre typhoïde. — Scarlatine.

Nous passerons rapidement sur les autres affections traitées par les ferments métalliques.

Sur 10 cas de *fièvre typhoïde*, dont 9 graves, il y a eu un décès par pleuro-pneumonie, soit 10 p. 100 de mortalité. Mais je me garderai de tirer une conclusion quelconque, d'abord parce que le nombre des cas est trop restreint ; puis, parce qu'ils ont été traités concurremment par les bains froids, aidés de ma thérapeutique habituelle (1) et que les ferments métalliques ne sont intervenus que comme traitement de superposition.

Mais leur action sur la *température* est indéniable ; ils en provoquent presque toujours l'abaissement après l'avoir élevée dans les heures qui suivent l'injection. L'effet sur la *tension artérielle* est observé aussi dans la plupart des cas.

(1) Albert Robin, *Leçons de clinique et de thérapeutique médicales*, Paris, 1889.

Enfin, la durée de la maladie est peut-être quelque peu diminuée, puisque la défervescence a commencé du seizième au vingt et unième jour, et la convalescence du vingt-deuxième au vingt-huitième jour. La durée totale de la maladie, dans ces cas presque tous graves, a oscillé de trente-cinq à quarante-deux jours.

Toutefois, ce qui rendra toujours délicat l'emploi des ferments métalliques dans la fièvre typhoïde, c'est que, dans certains cas, tout en élevant de 1 à 2 centimètres la pression artérielle, ils paraissent accélérer le pouls ou, tout au moins, avoir sur le cœur une action dépressive qu'il m'est bien difficile de préciser.

Toujours est-il qu'en principe, ils paraîtraient avoir des inconvénients quand le pouls est petit et rapide et quand on soupçonne une complication myocarditique.

De même, je pense qu'en général, ils ne doivent être employés qu'avec prudence dans les maladies aiguës de longue durée.

En *conclusion*, la fièvre typhoïde n'est pas justiciable du traitement par les ferments métalliques. Ils ne sauraient être employés qu'au moment de la défervescence, pour en diminuer la durée et hâter le début de la convalescence (1).

(1) Cette conclusion de mes observations personnelles ne paraît pas concorder avec celle de M. GAILLARD (*Société de Biologie*, 10 mars 1907) qui se loue de l'emploi des ferments métalliques dans cinq cas de fièvre typhoïde chez des enfants de douze à quatorze ans. Mais je maintiens mes réserves en ce qui concerne les adultes.

Je n'ai que deux cas de *scarlatine*. Le premier, dont l'observation m'a été fournie par le Dr R. Blondel, est un enfant de huit ans, atteint de scarlatine grave avec épistaxis répétées et albuminurie dès le début de la maladie. Angine intense avec fausses membranes streptococciques. Le quatrième jour, T. 39°,8. Le cinquième jour, 40°,2. Le sixième jour 40°,7, délire, état général très grave; on fait une injection de ferment argent. La température tombe le lendemain à 39°, le surlendemain à 38°. L'enfant guérit sans incidents.

Le second cas est celui d'un homme de trente ans dont la maladie sembla évoluer normalement; mais au décours de celle-ci, il survint une *otite purulente double*, avec élévation subite de la température à 40°,2 et douleurs horribles. Après deux injections de 5 centimètres cubes d'hydrosol argentique, la température tombe à 37°,8; les tympans déchirés livrèrent passage au pus, les douleurs disparurent ; le malade guérit et recouvra l'ouïe.

Ce fait est à rapprocher de l'observation faite plus haut, à propos d'un cas d'*otite purulente*, survenue au cours d'une pneumonie, et tous deux tendent à légitimer l'emploi des ferments métalliques dans les *suppurations aiguës de l'oreille moyenne* (1).

(1) Voyez page 131.

II. — **Angine diphtéritique.**

Dans un cas de *diphtérie* chez un maréchal-ferrant de vingt ans, deux injections de 10 centimètres cubes d'hydrosol argentique eurent des effets semblables à ceux du sérum antidiphtéritique. La température tomba de 40° à 37°,5 ; les fausses membranes se détergèrent en quarante-huit heures, et il y eut, dans les urines, une énorme décharge d'urée, d'acide urique et d'indoxyle. Avant les injections, elles renfermaient 1^{gr},10 d'albumine par litre. Les jours suivants, celle-ci monte à 1^{gr},75 et 3 grammes, puis tombé à 2 grammes et subitement à 0^{gr},15 pour disparaître le dixième jour. (Tracé N° XI.)

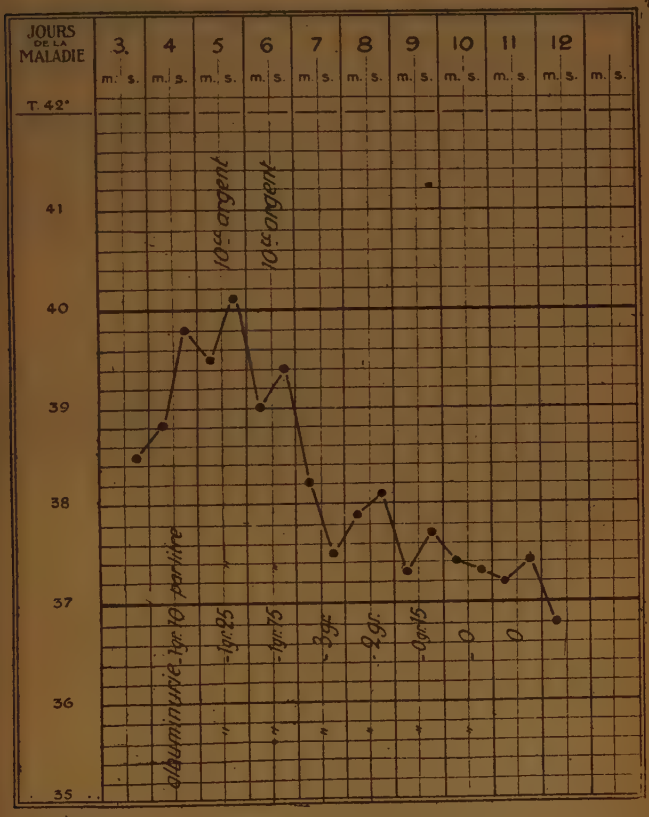
Dans ce cas, les tensions artérielle et capillaire ne subirent aucune hausse après les injections; trois jours après la seconde, la tension artérielle baissa même de 3^{c},5 et la tension capillaire de 1^{c},5.

III. — **Angine pseudo-membraneuse à streptocoques et angine rhumatismale.**

Dans trois cas d'*angines* traitées par l'or et le palladium, les effets des ferments métalliques ont été très remarquables.

Un garçon boucher de seize ans est atteint d'une *angine pseudo-membraneuse à streptocoques*. L'amygdale gauche est tapissée par une épaisse fausse mem-

brane qui se prolonge par le voile du palais et le pharynx sur une partie de l'amygdale droite. Il y a,



Tracé n° XI. — H., 20 ans. — Angine diphtérique, adénopathies parotidiennes et sous-maxillaires.

des deux côtés du cou, des ganglions douloureux et plus volumineux à gauche. La température est

à 38°,7. A la suite d'une injection d'or, les fausses membranes se détergent en quarante-huit heures, et la température revient à la normale, après une réaction urinaire extrêmement intense. (TRACÉ N° XII.)

Une évolution plus rapide encore se présente chez un valet de chambre de vingt-six ans, atteint de la même affection, mais avec une réaction ganglionnaire moins intense. Les fausses membranes disparaissent en vingt-quatre heures.

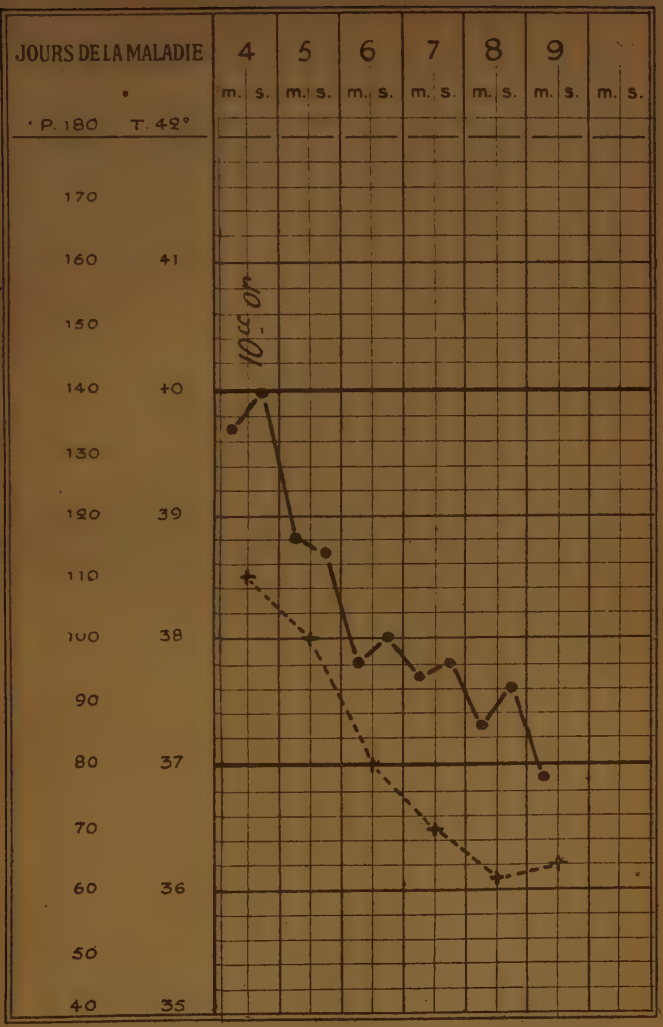
Enfin, un garçon d'office de vingt-quatre ans, atteint d'une *angine érythémateuse, d'origine probablement rhumatismale*, avec contracture des masséters et ganglions douloureux des deux côtés du cou, reçoit, le quatrième jour, une injection de palladium.

La défervescence se fait dès le lendemain. Le surlendemain, la contracture des mâchoires disparaît, et le malade demande à sortir, le jour suivant. (TRACÉ N° XIII).

Dans tous ces cas, les réactions urinaires ont été très intenses, particulièrement la formation du nitrate d'urée.

D'où les *conclusions suivantes :*

1° Les ferments métalliques ayant agi rapidement et énergiquement sur deux cas d'angine pseudo-membraneuses à streptocoques, 1 cas d'angine rhumatismale et 1 cas d'angine diphtéritique, il y aurait lieu de poursuivre ces tentatives, et de chercher si ces ferments ne pourraient suppléer le sérum antidiphtéritique ou accroître ses effets ;



Tracé nº XII. — H., 16 ans. — Angine pseudo-membraneuse à streptocoques.

2° Les injections seront répétées quotidiennement, tant qu'il y aura de la fièvre ou des pseudo-membranes ;

3° Dans les 4 cas en question, les malades ont reçu, en dehors des injections, 0gr,40 de bichlorhydrate de quinine, matin et soir. Ils se sont gargarisés cinq à six fois par jour avec ;

Naphtol β.....	0gr,20
Perborate de soude.....	15 gr.
Eau de menthe	200 gr.
Eau bouillie	Q. S. pour un litre.

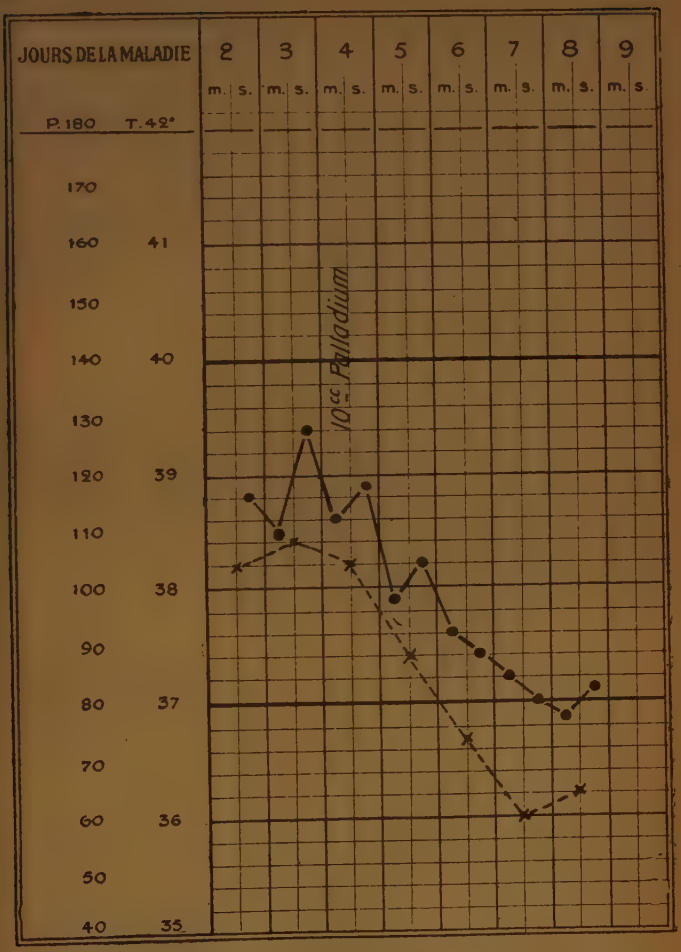
F. S. A. Gargarisme. Faire tiédir au bain-marie avant de s'en servir.

Enfin, trois fois par jour, on a pratiqué de grandes irrigations du fond de la gorge, avec de l'eau boriquée tiède.

IV. — **Grippe. — Pleurésie simple.**

Parmi les affections aiguës, citons encore 3 cas de *grippe commune*, sans localisation, où la défervescence thermique a rapidement suivi l'injection d'or avec réaction urinaire très complète.

De 4 cas de *pleurésie simple* traités par l'organosol manganique et par l'hydrosol palladique, on ne peut tirer d'autre conclusion que la diminution de la température, sans que l'évolution de la maladie en ait paru influencée, sauf dans 2 cas, où l'épanchement situé à gauche et refoulant le cœur, se résorba plus rapidement.



Tracé nº XIII. — Angine érythémateuse d'origine rhumatismale.

V. — Fièvre paludéenne.

Voici maintenant deux cas isolés qui méritent d'être rapportés.

Un individu de trente-deux ans, colonial, a eu depuis six ans des accès de *fièvre intermittente*, mal réglés, en Tunisie, à la Côte d'Ivoire et au Gabon. On le rapatrie en janvier 1905 et il reste deux mois et demi sans accès. En avril, il a de petits accès survenant d'abord tous les cinq jours, puis prenant le type tierce. A la suite d'un accès plus violent, il entre à l'hôpital Beaujon, où il a, dès le lendemain, un accès qui élève la température à 40°,8. La rate est très grosse ; le foie déborde les fausses côtes, il est sensible à la percussion. Le malade nous disant qu'il est fort peu sensible à la quinine dont il a abusé, nous le mettons en observation pendant une vingtaine de jours, au cours desquels il a sept accès très sévères dont les derniers prennent le type tierce.

Le 26 mai, on pratique une injection de 10 centimètres cubes d'argent, puis, à partir de ce jour, une injection de 10 centimètres cubes d'or, tous les deux jours, sans autre traitement. Ces injections sont cessées le huitième jour. Aucun accès fébrile n'a eu lieu, et quand le malade quitte l'hôpital, le 16 juin, il se sent en parfaite santé, son foie n'est plus douloureux, sa rate a beaucoup diminué. (Tracé N° XIV.)

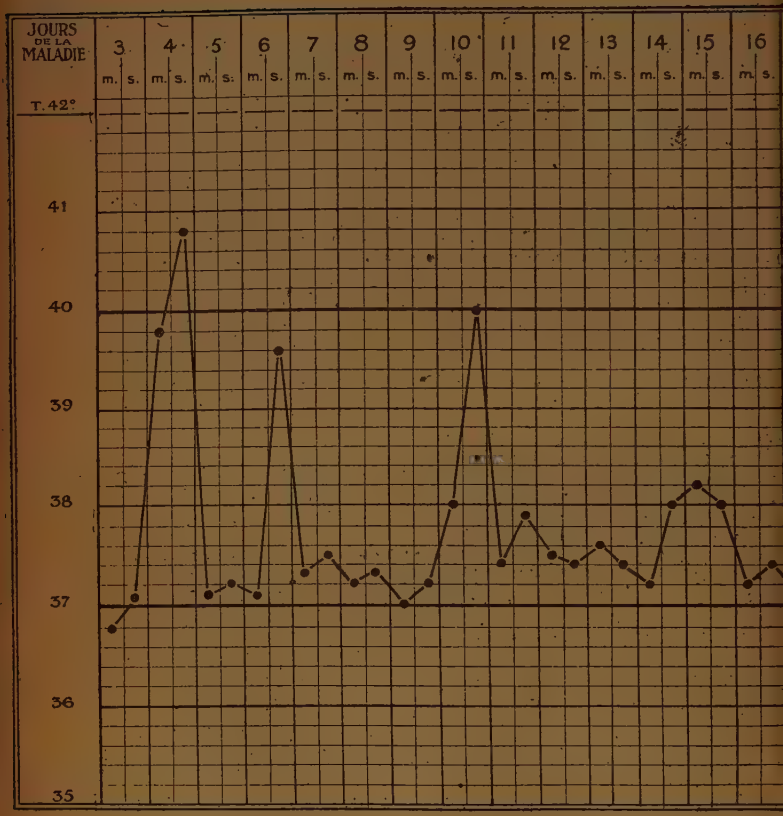
Au moment où j'observais ce cas, je recevais de

M. le Dr Basile Mousseas, de Makri, une lettre se terminant ainsi : « Les observations que vous avez eu l'occasion de faire, avec Émile Weil, sur les modifications apportées à la constitution des éléments figurés du sang, par les ferments métalliques, donnent à penser que ces ferments conviendraient peut-être dans le traitement des manifestations du paludisme » (1).

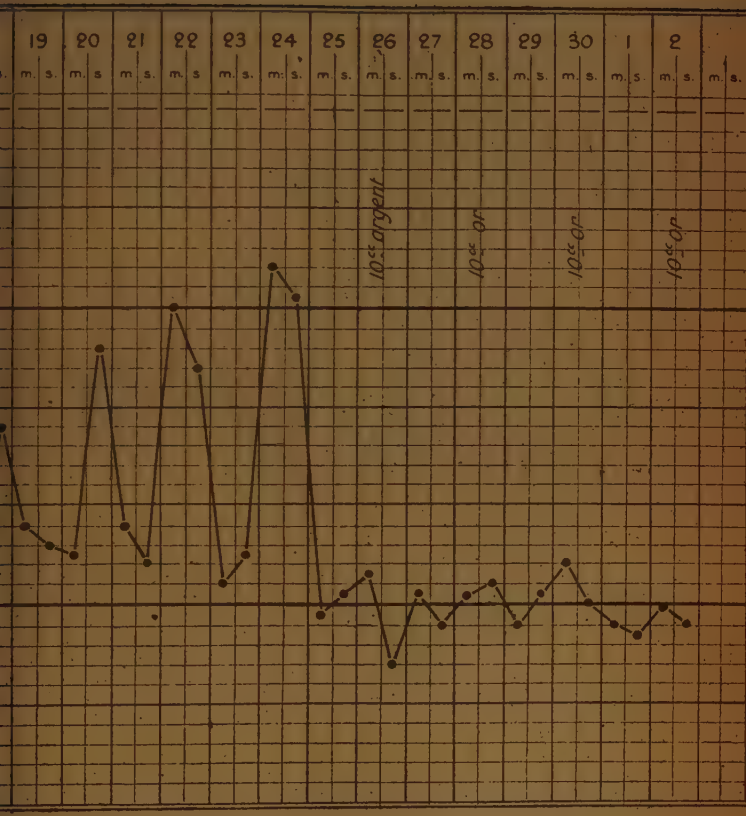
La seconde observation n'est pas moins probante. Un ancien colonial, âgé de trente-sept ans, alcoolique et absinthique a pris, au Tonkin, des fièvres intermittentes, dont les accès reviennent à divers intervalles. Cette fois les accès sont plus sévères et affectent le type quarte. Quand le malade entre à l'hôpital, il a de l'ictère urobilinurique avec une grosse rate et un foie volumineux et sensible à la pression. On ordonne de la poudre de quinquina à la dose de 8 grammes par jour et une injection de 10 centimètres cubes d'hydrosol argent tous les deux jours. Les accès fébriles ne se reproduisent plus, l'urobilinurie disparaît, le volume du foie se réduit, et le malade sort en parfait état après vingt jours de traitement.

Ces cas, si isolés qu'ils soient, ont été tellement caractéristiques qu'ils ont vivement frappé tous ceux qui les ont observés. Il n'y eut pas de réactions urinaires dans la première observation, mais celles-ci ont été très nettes dans la seconde, où elles ont coïn-

(1) Basile Mousseas, *Bulletin général de thérapeutique*, p. 874, 15 juin 1905.



Tracé nº XIV. — H., 32 ans.



e paludéenne à type tierce.

cidé avec une rapide disparition de l'ictère et de l'urobilinurie.

VI. — Sinusite post-grippale. — Appendicite. Érysipèle de la face.

Il me reste, comme cas isolés, un concierge de cinquante-trois ans, atteint de *sinusite post-grippale*, chez lequel un médecin traitant conseillait une intervention chirurgicale, et qui guérit parfaitement, sans opération, avec des injections de palladium, associées à des purgatifs huileux, pyramidon et pulvérisations antiseptiques à l'infusion d'eucalyptus naphtolée. Les injections de palladium furent répétées tous les deux jours pendant six jours; il n'y eut pas de réaction urinaire. Le malade, entré le huitième jour, sortit guéri le dix-septième jour.

Puis, c'est un cocher de vingt et un ans, atteint *d'appendicite aiguë*, avec vive douleur abdominale, ballonnement du ventre, vomissements et fièvre. On lui administre des irrigations intestinales, de l'huile de ricin, puis on fait des injections d'or, en même temps qu'on applique de la glace sur le ventre. Dès le lendemain, tous les symptômes précédents sont amendés. Mais les vomissements reprennent après trente-six heures d'accalmie et la fièvre se rallume. Après une deuxième injection d'or, tout s'atténue de nouveau.

Cinq jours après, le malade est pris de frissons, et

d'un point du côté gauche très violent ; on constate un épanchement pleural, et l'on pratique, à deux jours d'intervalle, deux injections d'or. Ces injections sont suivies de réaction urinaire. Cinq jours après le début de cette pleurésie, survient une vomique de pus fétide, et une ponction pratiquée dans la plèvre gauche ramène 750 centimètres cubes de pus exhalant la même odeur. Contre toute attente, la maladie évolua avec une grande rapidité, et le malade partait en convalescence après trente-trois jours de séjour à l'hôpital, et trente-six jours de maladie totale.

Sur le TRACÉ N° XV, on pourra suivre les divers incidents de la maladie et juger de l'effet des ferments métalliques sur la température (Voy. pages 214-215).

Dans un cas d'*érysipèle de la face*, malgré une réaction urinaire intense, les injections de platine n'ont eu qu'un effet fort aléatoire sur la température, sur les symptômes et la marche de la maladie. Les ferments métalliques n'ont pas empêché l'érysipèle de s'étendre, et l'amélioration n'a vraiment commencé qu'avec le traitement par la pulvérisation de liqueur de Van Swieten, suivant le procédé que j'ai jadis indiqué (1).

Une autre malade, âgée de soixante ans, cirrhotique avec ascite considérable, fut prise, dans les salles mêmes, d'un érysipèle de la face compliqué de broncho-

(1) ALBERT ROBIN, Traitement de l'Érysipèle de la face, *Bulletin général de thérapeutique*, 28 février 1905.

pneumonie. Traitée concurremment par les injections de palladium et par les pulvérisations de liqueur de Van Swieten, elle fit sa défervescence le huitième jour, après avoir présenté les symptômes les plus inquiétants.

VII. — Ictère grave. — Tétanos.

L'hydrosol argentique, injecté pendant cinq jours de suite, à la dose de 5 à 6 centimètres cubes, dans un cas d'*ictère grave*, au déclin d'une cirrhose atrophique du foie, a fait baisser la température de 40°-41° à 39°-39°,6, mais sans influencer en rien l'évolution de la maladie qui se termina par la mort. La réaction urinaire fit défaut. La tension artérielle s'abaissa après la première injection, pour revenir à son taux antérieur, après la troisième.

L'effet fut nul aussi dans un cas de *tétanos*, traité les quatrième, cinquième et sixième jours par 10 centimètres cubes d'organosol manganique. Il n'y eut ni réaction urinaire, ni modification sensible de la tension artérielle. Les courbes des températures du matin et du soir ne furent pas influencées. Onze heures après la deuxième injection, il y eut une défervescence brusque de 1°,2, suivie bientôt d'une ascension de 1°,1, après quoi la température se maintint élevée, sans oscillations. Le malade succomba le soir du sixième jour.

VIII. — Septicémie puerpérale et infections péri-utérines.

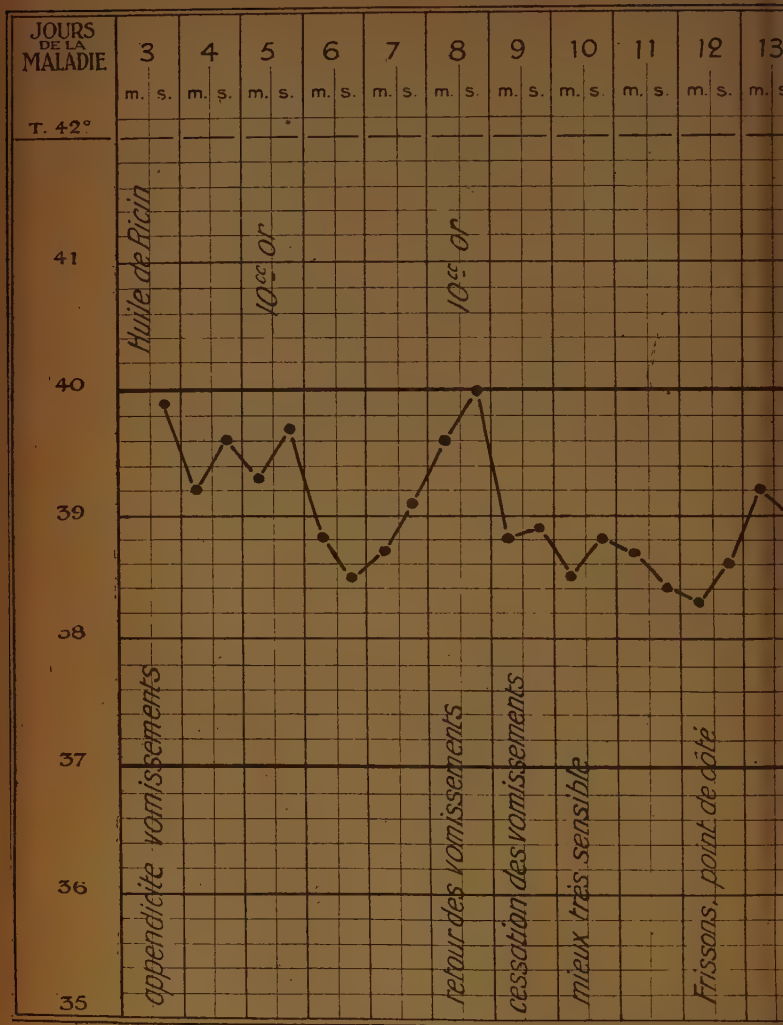
Voici maintenant quatre importantes observations de *septicémie puerpérale grave*, dont la première m'a été obligeamment communiquée par le Dr Banzet médecin de l'Asile maternel de la Société Philanthropique.

Mlle X..., âgée de dix-neuf ans, sans antécédents morbides, primipare, est accouchée chez une sage-femme, le 5 janvier.

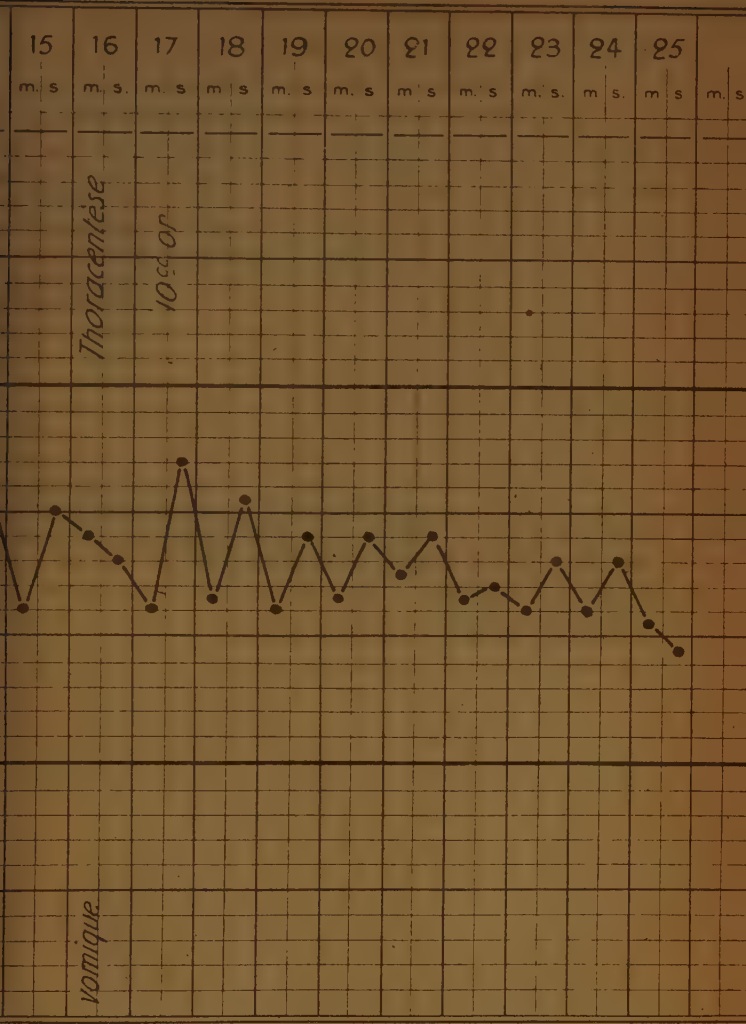
L'accouchement a été relativement facile, la délivrance aurait été complète. Dans les jours qui suivent l'accouchement, la malade a des frissons et de la fièvre. Elle sort néanmoins, et arrive à l'Asile maternel, le 17 janvier, dans un état de fatigue extrême, pâle, les traits tirés, se plaignant de frissons continuels avec inappétence, céphalée et quelques vomissements, la langue sale et sèche, et une diarrhée très abondante. Les lochies, encore sanguinolentes, sont extrêmement fétides.

Examinée par le médecin de l'Asile, le Dr Vincent, qui diagnostique une *infection puerpérale*, elle est transférée le lendemain de son arrivée à l'Infirmerie chirurgicale.

En plus des signes relatés ci-dessus, on constate l'existence d'une température élevée, dépassant à certains moments 39°. La température chez cette malade était assez irrégulière. A la suite des frissons,



Tracé nº XV. — H., 30 ans. — Appe



iguë compliquée de pleurésie purulente.

on observait des ascensions thermiques au voisinage de 40°. Les températures marquées sur le TRACÉ N° XVI ont été prises à sept heures et demie et à cinq heures, et ne correspondent pas en général aux maxima constatés à d'autres moments. Ces poussées thermiques ne se sont plus produites à partir du jour où les injections de ferment d'argent ont été pratiquées. — Pouls petit, aux environs de 120.

La malade donne l'impression d'une infection profonde et le pronostic semble très grave.

Le 19 et le 20, *lavages intra-utérins, sulfate de quinine, frictions* suivant les règles habituelles avec la *pommade au collargol* de CRÉDÉ; injections sous-cutanées de sérum.

Le 21, *curettage utérin* qui ramène quelques fausses membranes fétides et une sanie purulente grisâtre, sans débris placentaires.

Aucune amélioration ne se produit à la suite de ces traitements. Au contraire, l'état général s'aggrave manifestement. La malade est plongée le jour dans un état de torpeur dont on la tire difficilement ; la nuit, elle est subdélirante. Les frissons continuent, avec des élévations thermiques atteignant 40° ; le pouls est rapide et petit ; la malade ne peut prendre aucune alimentation ; le lait lui-même n'est plus toléré et détermine des vomissements. Les urines sont rares et présentent un nuage d'albumine. La diarrhée persiste, extrêmement fétide.

En présence de cet état qui s'aggrave manifeste-

ment, aux yeux de tous ceux qui approchent la malade et qui la considèrent comme perdue, de l'échec complet de la thérapeutique locale et générale précédemment indiquée et continuée jusque-là, on décide de recourir aux injections sous-cutanées des ferments métalliques de M. Albert Robin.

Le 25, injection de 5 centimètres cubes de ferment-argent, à dix heures du matin. La température, prise toutes les deux heures, descend à partir de midi progressivement, et atteint, à cinq heures, 37°. (Depuis l'entrée de la malade à l'Asile, la température n'avait jamais été constatée au-dessous de 38°.)

Le 26 janvier, la température remonte pour atteindre aux environs de midi 38°,8 ; à deux heures, injection de 10 centimètres cubes de ferment-argent. Chute progressive de la température, qui, à minuit, atteint 37°,2.

Le 27, la température remonte légèrement dans la journée, et atteint 38° à dix heures du soir.

A partir du 29 janvier, la température se maintient au-dessous de 38° pendant plusieurs jours.

En même temps, l'état général s'est amélioré d'une façon très sensible et très rapide, les vomissements ont cessé, le pouls est devenu meilleur, les urines sont plus abondantes, la malade sort de sa torpeur, répond aux questions et s'alimente un peu.

Le 3 février, la température s'étant maintenue la veille plusieurs heures au-dessus de 38°, on fait une nouvelle injection de 20 centimètres cubes de

ferment métallique qui amène encore une chute rapide de la température.

Le 18 février, une deuxième injection de 20 centimètres cubes est pratiquée, à la suite d'une nouvelle poussée thermique. A partir de ce moment, la malade entre franchement en convalescence, et peut quitter l'Asile complètement guérie, le 8 mars.

A partir du moment où l'on a commencé les injections d'argent, toute autre thérapeutique a été supprimée, sauf les lavages intra-utérins qui ont été continués quotidiennement jusqu'au 17 février.

La deuxième observation m'a été communiquée par M. le Dr Raoul Blondel, chef de laboratoire à la Maternité de l'hôpital de la Charité.

Une femme de vingt-six ans, ayant fait deux grossesses normales et une fausse couche de trois mois, devient enceinte une quatrième fois. Elle fait une fausse couche d'environ un mois, le 14 janvier. L'hémorragie s'arrête au bout de six jours, mais le ventre se ballonne et devient si douloureux qu'il est impossible à la malade de faire le moindre mouvement. Quand elle entre à l'hôpital, le teint est plombé, la température à 37°,1-39°, le pouls à 110. Le ventre est très douloureux, très ballonné, avec une dureté rénitente à l'épigastre. Au toucher, on trouve un empâtement généralisé des culs-de-sac. On applique de la glace sur le ventre, et l'on prescrit des injections sous-cutanées et des lavements de sérum.

Le 25 janvier, la température est à 39°,1, le pouls

à 104, et on constate une teinte subictérique des conjonctives. Une injection de 10 centimètres cubes d'hydrosol argentique est pratiquée.

Le 26, il n'y a pas de changement appréciable ; le 27, la température commence à s'abaisser et baisse encore le 28 où elle atteint 38°,3 — 38°,9. Le 29, le ventre est moins tendu, et l'ictère diminue. Le 30, l'ictère a disparu.

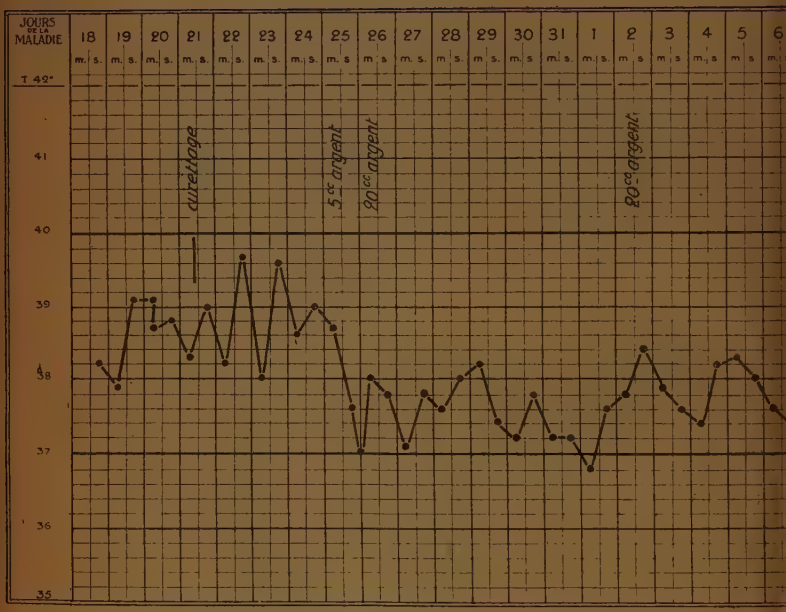
Les jours suivants, l'état général continue à s'améliorer ; le ventre redevient souple ; l'empâtement des culs-de-sac se résout, sauf du côté gauche.

Le 7 février, le toucher vaginal montre dans le cul-de-sac postérieur, une masse encore un peu douloureuse ; le droit est libre ; le gauche est un peu empâté.

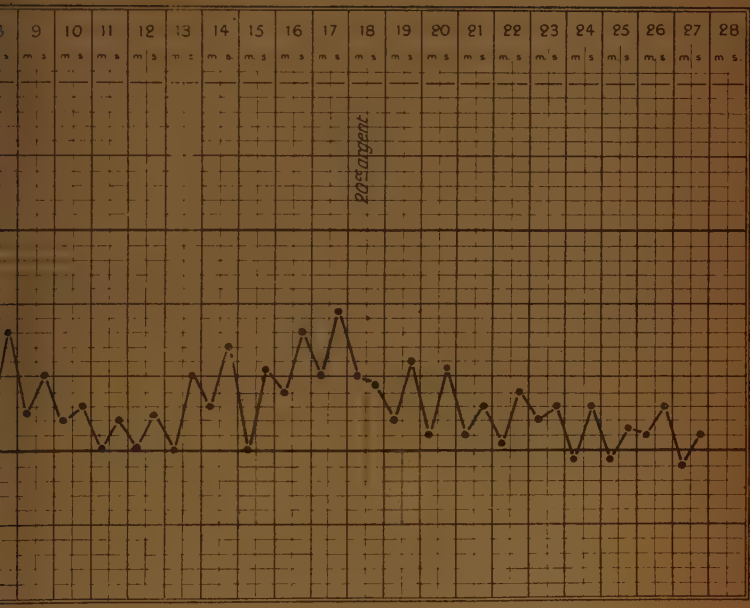
Le diagnostic de MM. Maygrier et Schwartz fut pelvi-péritonite puerpérale.

La troisième observation a trait à une jeune femme de vingt-deux ans, atteinte de septicémie puerpérale suite de fausse couche. La température s'abaissa et les accidents disparurent après une seule injection de 10 centimètres cubes d'argent, qui fut pratiquée trois jours après le début des accidents.

Le quatrième cas est celui d'une femme de vingt-cinq ans, qui fut infectée lors de son accouchement et conserva une température élevée pendant vingt jour, après quoi survint une phlegmatia de la jambe gauche, avec poussée nouvelle de fièvre qui disparut après deux injections d'argent. Ces injections parurent même avoir une influence sur la phlegmasie


JOURS DE LA MALADIE
18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6
m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s. m. s.
T 42°
41
40
39
38
37
36
35
cautérisage
5cc argent
20cc argent
20cc argent

Tracé nº XVI. — F., 19



Septicémie puerpérale.

qui évolua sans accident et se résolut très rapidement.

Ces observations sont assez significatives pour qu'il ne soit nécessaire de les faire suivre d'aucun commentaire. Elles légitiment, en tout cas, l'emploi des ferments métalliques dans le traitement des septicémies puerpérales.

A propos du traitement des *infections péri-utérines* par les ferments métalliques, voici, rapidement résumées, deux observations récentes communiquées par le Dr R. Blondel.

F., 43 ans, salpingo-ovarite double et pelvi-péritonite. Au vingt-cinquième jour, situation grave : vomissements continuels. P. de 116 à 130. T. oscillant entre 39°,8 et 40° pendant cinq jours. Injection de 10 centimètres cubes de ferment métallique argent. Dès le lendemain, la température est à 37°. Le lendemain elle remonte à 39° : nouvelle injection. La température tombe définitivement à 37°,8. La maladie entre immédiatement en résolution et guérit sans suppuration.

F., 42 ans, laparotomie pour salpingo-ovarite. Rupture d'une poche probablement septique dans la cavité péritonéale, au cours de l'opération. Au bout de trente-six heures, le pouls est à 120°, la température à 39°; tympanisme; quelques vomissements bruns. Injection de ferment métallique argent. Dès le lendemain, la température est à 37°,9; l'état général s'améliore immédiatement et les suites opératoires deviennent complètement normales.

IX. — Abcès du sein.

MM. J. L. Chirié et Ch. David ont présenté à la *Société d'Obstétrique de Paris*, les observations de quatre malades atteintes d'abcès du sein dus deux au streptocoque, un au pneumocoque, le dernier au staphylocoque, dont la guérison a été obtenue en évacuant le pus par aspiration, laissant le trocart à demeure, évacuant le sein deux fois par jour par expression douce, le lavant chaque fois avec la solution argentique et maintenant ensuite, grâce au trocart à robinet, le liquide argentique dans la cavité de l'abcès. On continue le traitement pendant deux à trois jours encore quand le pus est stérile, et l'on exprime journellement le sein jusqu'à ce que tout écoulement soit tari. Les auteurs se sont servis de l'argent colloïdal préparé par M. Victor Henry (1).

X. — Tuberculose pulmonaire. Pneumonie et broncho-pneumonie chez les tuberculeux.

Le fait que les ferments métalliques abaissaient, dans quelques cas, les échanges respiratoires, semblait les indiquer dans le traitement de la *tuberculose pulmonaire*, mais leurs effets oxydo-réducteurs les contre-indiquent nettement, car s'ils diminuent l'oxydation des ternaires, ils accroissent la désintégration des albuminoïdes.

(1) J. L. Chirié et Ch. David, *Société d'obstétrique de Paris*, 20 décembre 1906.

Au début de mes recherches, je les ai employés dans des cas avancés et fébriles, dans l'espoir qu'en augmentant l'urée, ils diminueraient d'autant la formation des produits azotés toxiques provenant de la destruction des tissus. Tout d'abord, l'hypothèse a semblé se réaliser, mais d'autres observations nous ont montré bientôt qu'il n'en était rien, que les abaissements thermiques étaient irréguliers et temporaires, et que ni les symptômes principaux, ni l'évolution de la maladie n'étaient modifiés.

Plus tard, j'ai tenté de les employer dans des cas au début, mais sans observer encore de résultats cliniques qui soient de nature à encourager de nouvelles recherches. Il en a été de même dans la *granulie*, dans la *pneumonie caséeuse* et dans les diverses formes de la *tuberculose aiguë*.

Par contre, sur 6 cas de *pneumonie* et de *broncho-pneumonie aiguës survenues chez des tuberculeux* avancés, il y a eu trois guérisons. On verra par l'examen du TRACÉ N° XVII, que l'action sur la température a été très manifeste, et s'est renouvelée régulièrement à chaque injection. Ce tracé appartient à un menuisier de vingt-quatre ans, phtisique au deuxième degré, qui, le 3 juin, est pris, au milieu de son travail, de point de côté droit et de fièvre. On constate, le lendemain, les signes d'une pneumonie massive de

(1) M. CHIRIÉ a publié (*Société d'obstétrique*, décembre 1906) le cas d'une phtisique à la dernière période, atteinte de broncho pneumonie diffuse et de septicémie, qui fut guérie par injections intraveineuses d'argent colloïdal électrique à petits grains.

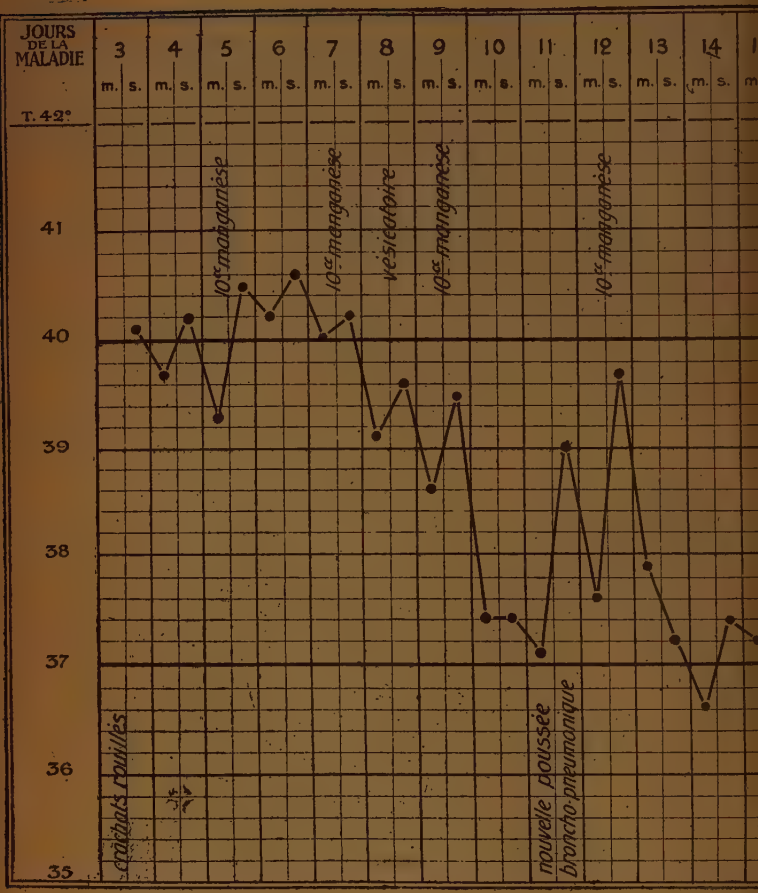
tout le lobe inférieur droit, avec congestion à la base gauche, grande dyspnée, irrégularité du pouls, mauvais état général. La défervescence se produit le dixième jour, après trois injections de manganèse.

Du onzième au vingt-sixième jour, surviennent trois poussées nouvelles de broncho-pneumonie qui cèdent chacune à une seule injection. Le malade sort de l'hôpital le cinquante-septième jour, sans fièvre, mais les lésions tuberculeuses ont évolué rapidement, et l'on perçoit, au sommet droit, les signes d'une excavation commençante.

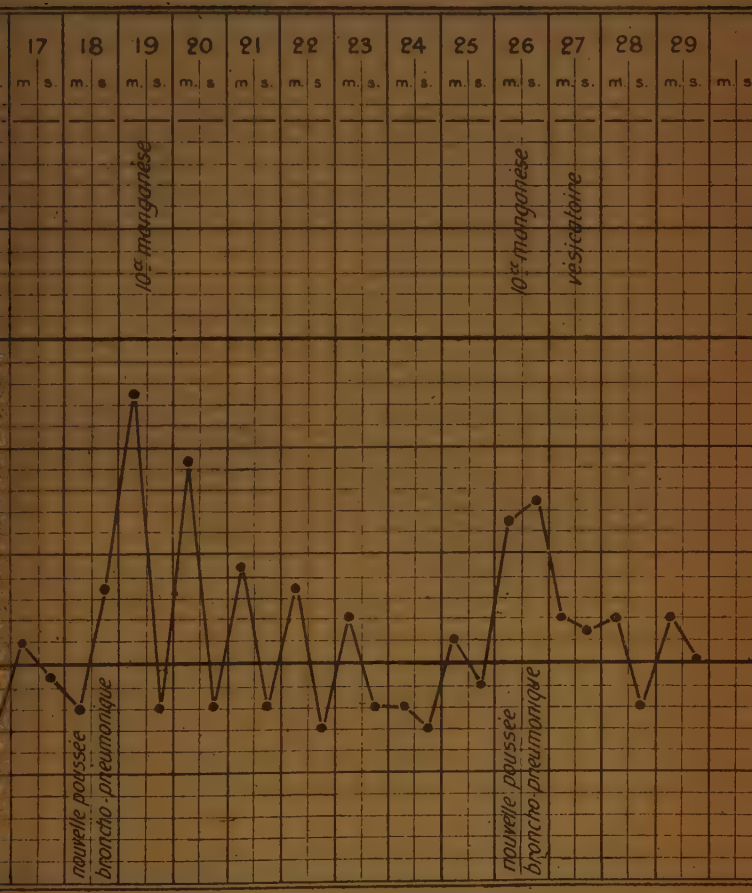
Les ferments métalliques ont enrayé les poussées aiguës de broncho-pneumonie ; mais, sous l'influence de celles-ci, les lésions tuberculeuses ont rapidement progressé, sans que la médication ait eu aucune influence restrictive sur leur évolution.

Nous avons eu un autre succès dans le cas d'une *congestion pulmonaire* chez un phtisique au premier degré, mais encore faut-il compter ici sur la possibilité d'une défervescence spontanée.

Donc, les ferments métalliques ne rendent aucun service dans le traitement de la phtisie pulmonaire, quelles que soient sa forme et sa période. Mais, ils pourront être employés pour hâter la résolution des congestions pulmonaires, broncho-pneumonies ou pneumonies chez les tuberculeux.



Tracé nº XVII. — Poussées successives de b



neumonie chez un phtisique au deuxième degré.

XI. — Le cancer.

Comme il a été question d'améliorations obtenues dans le *cancer*, avec les injections de levures sélectionnées, j'ai commencé par employer les diastases extraites de la levure de bière et de la pomme de terre. Puis, comme l'on pouvait se demander si l'action hydratante et oxydo-réductrice des ferments métalliques ne frapperait pas, de préférence, les tissus néoplasiques, je m'en suis servi dans 6 cas de cancers internes et dans 2 cas de cancer du sein. Ces tentatives n'ont rien donné dans les cancers de l'utérus, du foie et de l'estomac.

Dans un cas de *cancer infranchissable de l'œsophage*, la sonde a pu passer après dix injections d'or, et le malade s'alimentant mieux, a augmenté de 3 kilogrammes. Mais, il faut toujours tenir compte, dans les cas de ce genre, de la possibilité d'une erreur de diagnostic, d'autant que le malade n'a pu être suivi après sa sortie de l'hôpital.

Chez une femme de trente-cinq ans, opérée en décembre de *cancer du sein*, récidivé en mai et opéré de nouveau en juin, on alterna les injections d'or avec celles de bichlorhydrate de quinine, en même temps que l'on traitait directement le sein par les rayons Röntgen. Il n'y eut de récidive qu'une année après la deuxième opération, mais cette récidive marcha très rapidement, et le sein fut si vite envahi, que toute intervention nouvelle parut inutile.

Les réactions urinaires n'apparurent dans aucun de ces cas, sauf quelquefois l'augmentation de l'indoxyle urinaire.

L'insuccès est donc complet, et pour entreprendre de nouveaux essais, il faudrait, comme je l'ai dit plus haut, trouver d'abord un moyen d'augmenter les catalases dans les globules blancs des cancéreux (1).

XII. — **Cirrhose atrophique du foie.**

Les rares succès obtenus dans le traitement de la *cirrhose atrophique du foie* par l'opothérapie hépatique et l'hypothèse formulée plus haut que l'opothérapie pouvait devoir ses effets aux diastases contenues dans les organes, m'ont donné l'idée de tenter l'emploi des ferments métalliques, associés à des diurétiques de type *théobromine* et *apocynum cannabinum*, dans le but de provoquer à l'aide de ces derniers agents, chez les ascitiques et les œdématiés, la diurèse que les ferments métalliques sont impuissants à réaliser.

Sur deux malades ainsi traités, l'un est mort, sans que la médication parût exercer aucun effet, puisqu'elle ne produisit ni réaction urinaire, ni élévation de la température.

L'autre, moins avancé dans sa maladie, eut des réactions urinaires peu accusées, sans formation de nitrate d'urée. Il s'améliora sensiblement et put

(1) Voyez pages 83 à 86.

sortir de l'hôpital après un mois de séjour ; l'ascite, ponctionnée à l'entrée, ne se reproduisit qu'en faible quantité, les œdèmes disparurent, l'appétit revint, les digestions furent plus satisfaisantes.

Quand le malade nous quitta, sur sa demande, l'état général était sensiblement meilleur ; il pouvait se promener au jardin et rendre quelques menus services dans la salle, mais nous n'avons aucun renseignement sur son état ultérieur.

Chez deux autres cirrhotiques, l'effet fut absolument nul.

XIII. — Diabète.

Parmi les autres maladies traitées à l'aide des ferments métalliques, il faut encore citer un cas de *diabète* chez une femme de quarante ans.

Dans le tableau suivant, sont résumées les moyennes des dosages du sucre et de l'urée, après les injections de palladium et de platine.

TABLEAU N° XX. — Traitement d'un cas de diabète par les injections de palladium et de platine.

TRAITEMENT.	NOMBRE de jours d'observation.	MOYENNES JOURNALIÈRES de chacune des périodes.				RÉGIME SUIVI.
		Quantité d'urine.	Densité.	Urée.	Sucre.	
		c. c.		gr.	gr.	
0	5	1500	1031,0	21,42	65,34	Régime normal.
0gr,90 d'anacardium occidentale....	6	1450	1030,5	30,72	50,35	—
Injections de 10 c. c. de palladium..	5	1460	1024,6	24,18	25,85	—
0 ..	5	1730	1017,8	23,16	24,19	—
Injections de 10 c. c. de palladium..	6	1220	1026,1	23,06	23,26	—
0 ..	6	1640	1021,3	22,25	25,97	—
Injections de 10 c. c. de platine..	6	1350	1023,3	23,21	18,37	—
0 ..	7	1610	1022,4	23,89	24,46	—
Injections de 10 c. c. de platine..	6	1410	1023,0	25,25	19,67	—
0 ..	6	1550	1018,8	32,97	1,76	Régime des diabétiques.
0 ..	7	1400	1020,8	33,19	1,30	—
0 ..	6	1420	1019,5	33,25	0	—

Dans cette observation, le palladium a fait baisser la moyenne du sucre de 50 gr. 35 à 25 gr. 85, puis de 24 gr. 19 à 23 gr.26. Son action paraissant épuisée, on s'est servi du platine qui a réduit le sucre de 25 gr. 97 à 18 gr. 37 et de 24 gr. 46 à 19 gr. 67. Pendant toute cette période du traitement, le régime alimentaire n'a pas été modifié. Dès qu'on soumit la malade au régime des diabétiques, le sucre s'abaissa rapidement, pour disparaître treize jours après.

Je livre ce fait sans autre commentaire que la coïncidence entre l'emploi des injections de palladium et de platine, avec une légère diminution du sucre, puis la rapide disparition de celui-ci au moment où l'on ordonna le régime antidiabétique. Il faudrait, sur un autre cas, prescrire d'abord le régime, et n'en venir aux ferments métalliques qu'au moment où le régime aura donné tout ce qu'il pouvait.

Si, dans ces conditions, le sucre diminue, on sera en droit de conclure à l'activité des ferments métalliques.

Si celle-ci était démontrée, elle serait un argument de plus à l'encontre de ceux qui font du diabète une maladie par ralentissement de la nutrition et veulent lui opposer la médication oxydante, puisque les ferments métalliques n'augmentent ni la consommation de l'oxygène, ni la fixation de celui-ci par les tissus, tout en semblant avoir quelque tendance à diminuer le sucre. Ajoutons que les injections de ferments métalliques n'ont été suivies, chez notre diabétique, d'aucune réaction urinaire.

XIV. — Maladie de Bright. — Syphilis secondaire.

Aucun effet n'a été obtenu dans le *mal de Bright*, au moins en ce qui concerne la quantité d'albumine éliminée et les réactions urinaires.

Il en est de même dans la *syphilis secondaire* où les injections de mercure ou d'or sont restées absolument inefficaces à tous les points de vue.

XV. — Hémorrhagies.

Les physiologistes ont montré que des sangs incoagulables retrouvaient, *in vitro*, leur coagulabilité par adjonction de sérum sanguin frais, et P. E. Weil (1) qui a appliqué cette notion en thérapeutique, tend à admettre que les injections de sérum sanguin frais font entrer directement dans la circulation les ferments coagulants et aident l'organisme à en produire. Partant du fait que les ferments métalliques semblent agir comme les sérums thérapeutiques et de cet autre fait qu'ils provoquent une leucolyse qui met en liberté les catalases des globules blancs, j'ai employé les injections d'hydrosol argent dans plusieurs cas d'hémorragie, et non sans succès.

L'un des cas les plus nets fut celui d'un *purpura*

(1) P. E. Weil, Des injections de sérum sanguin dans des états hémorragiques. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, p. 43, 1907.

généralisé avec hématurie, survenu chez une femme rhumatisante âgée de soixante-quatorze ans. Les hématuries cédèrent après quatre injections, pratiquées en six jours, et les poussées de purpura cédèrent de même.

J'ai réussi encore dans un cas d'*épistaxis* chez un artérioscléreux de soixante ans, avec quatre injections d'argent.

Enfin, dans trois cas d'*hémoptysie rebelle* chez des tuberculeux, les injections d'or et d'argent parurent au moins avoir eu une influence d'arrêt, alors que les moyens classiques étaient demeurés inefficaces.

CHAPITRE VIII

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude, il importe de tirer les *conclusions* qui se dégagent des faits observés. Ces conclusions peuvent être divisées en trois séries, ayant trait : la première à la *physiologie pathologique des ferments métalliques* ; la deuxième à leurs *applications thérapeutiques actuelles* ; la troisième à *leur avenir en thérapeutique fonctionnelle.*

I. — Conclusions relatives à la physiologie pathologique des ferments métalliques.

1° Il existe une remarquable similitude entre les effets généraux des ferments métalliques et ceux des catalases organiques, de même qu'avec ceux de certains sérums thérapeutiques.

2° Tous ces agents ont pour effets communs d'augmenter la formation de l'urée, de l'acide urique et de l'indoxyle urinaire, d'accroître le coefficient d'utilisation azotée, sans élever proportionnellement la quantité d'oxygène consommé par l'organisme.

3° Ils déterminent, en même temps, une forte

réaction des organes hématopoiétiques et du sang, et, en particulier, une *leucolyse* véritable, légère chez les individus sains, intense dans les états infectieux qui s'accompagnent normalement de leucocytose.

La destruction leucocytaire se fait aux dépens des polynucléaires neutrophiles. En même temps, s'observe une augmentation de mononucléaires, dont les formes volumineuses, à fonction macrophagique, apparaissent en grande quantité. Après une période de leucolyse, les leucocytes augmentent ou reviennent à l'état antérieur. A ce moment, il n'est pas rare de voir apparaître ou augmenter l'éosinophilie.

4° Leur action microbicide paraît expérimentalement démontrée et relève peut-être de leurs effets sur les échanges organiques et, spécialement, des actes d'hydratation oxydo-réductrice qu'ils provoquent.

5° La *tension sanguine* subit une élévation temporaire.

6° L'injection sous-cutanée ou intraveineuse des ferments métalliques influence peu, en général, la *température* chez les individus sains, ou atteints de maladies chroniques. Mais celle-ci tend à s'élever de quelques dixièmes de degré, si l'on répète l'injection pendant plusieurs jours consécutifs, pour redescendre quand on la cesse.

7° Au contraire, dans nombre de maladies infectieuses, la température subit, deux à trois heures après l'injection, une poussée plus ou moins accentuée,

après quoi elle redescend ordinairement au-dessous de son taux initial.

8° L'action des ferments métalliques sur les *processus d'échange* éclaire le mécanisme de ceux-ci. Elle constitue une véritable démonstration expérimentale de la célèbre formule par laquelle Armand Gautier explique le mode de désintégration vitale des matières albuminoïdes et la formation de l'urée, en dehors de tout apport d'oxygène extérieur et par un phénomène d'hydratation et d'oxydo-réduction, puisque la quantité d'oxygène consommé total n'augmente pas ou augmente à peine quand l'urée subit, au contraire, une si notable élévation.

9° L'identité d'action des ferments métalliques et des diastases organiques est une nouvelle preuve du rôle que l'on attribue à ces dernières dans les phénomènes chimiques de la désassimilation des matières albuminoïdes.

10° Et il paraît fort plausible d'admettre que l'oxygène consommé par l'organisme ne sert qu'à brûler les ternaires alimentaires et ceux qui proviennent de la démolition des matières albuminoïdes par les diastases organiques hydratantes et oxydo-réductrices.

11° Il n'est pas encore permis d'affirmer que ces effets d'hydratation oxydo-réductrice des matières albuminoïdes sont produits directement par les ferments métalliques, puisque d'après certaines de

nos recherches, ceux-ci paraîtraient agir aussi en libérant les diastases intraleucocytaires.

12° L'*indoxyle urinaire* est engendré non seulement par certains aliments végétaux et par les fermentations qui s'accomplissent dans le tube digestif, mais aussi par les processus diastasiques d'hydratation oxydo-réductrice des matières albuminoïdes, processus dont il demeure le témoin.

13° Il est possible qu'on puisse arriver à mesurer l'intensité des hydratations oxydo-réductrices de l'organisme, par le dosage de l'*acide glycuronique* conjugué à l'indoxyle, puisque l'indoxyle qui est engendré par ces actes chimiques semble se conjuguer avec cet acide plutôt qu'avec l'acide sulfurique.

14° Les effets des ferments métalliques parviendront peut-être à expliquer le rôle, jusqu'ici obscur, des traces de corps simples (iode, arsenic, fer, cuivre, etc.) qui sont combinés à la matière organique dans les tissus vivants.

15° De même, l'action si énergique de métaux à l'état de traces infiniment faibles, permettra de comprendre et d'étendre les effets thérapeutiques si remarquables de certaines *eaux minérales* dont la composition chimique n'explique pas l'activité, et dans lesquelles on a trouvé des traces de divers métaux.

16° Il y a lieu de rechercher si les divers *sérums thérapeutiques* ne doivent pas leur activité, au moins en partie, aux diastases hydratantes et oxydo-réductrices qu'ils renferment, et si cette hypothèse était

vérifiée, il faudrait rechercher encore si les effets hydratants et oxydo-réducteurs de celles-ci ne serait pas fonction d'un métal dont il y aurait lieu de déterminer la nature et les proportions.

17° On peut se demander enfin si la présence du métal extrêmement divisé, n'est pas parallèle à de multiples fonctions vitales, et si cet état physique particulier du métal n'est pas l'un des intermédiaires qui unissent la matière inorganique à la matière organique et même à la matière vivante.

II. — Conclusions relatives aux applications thérapeutiques actuelles des ferments métalliques.

Si, partant des faits rapportés dans les derniers chapitres, on cherche à établir, pour les ferments métalliques, le bilan des applications thérapeutiques actuelles, il est permis de poser des *conclusions générales* qui demandent à être complétées dans le détail, par les *conclusions partielles* résumées déjà à propos de la plupart des maladies dont il a été question.

1° Les métaux divisés à l'extrême sont capables d'actions thérapeutiques hors de proportion avec la quantité du métal employé et agissent à des doses que l'on considérait jusqu'ici comme inutiles.

2° Ces effets thérapeutiques provenant des actes d'hydratation oxydo-réductrice que les ferments métalliques provoquent dans les tissus, ces ferments sont indiqués toutes les fois que les actes en question,

corrélatifs de la plupart des phénomènes de la vie normale ou pathologique, sont compromis ou insuffisants.

3° Il existe une similitude absolue entre les phénomènes chimiques de la crise pneumonique spontanée et ceux provoqués par les ferments métalliques. Cette crise étant caractérisée par une exagération des actes chimiques d'hydratation oxydo-réductrice qui traduisent l'énergie que l'organisme met dans sa défense, sont l'une des conditions essentielles de la crise libératrice.

4° Dans les *pneumonies*, l'injection sous-cutanée ou intraveineuse des ferments métalliques, abaisse la température, élève la tension artérielle, précipite souvent la crise et réduit le taux de la mortalité, à la condition qu'ils soient employés à une époque assez rapprochée du début de la maladie.

Ils n'ont pas d'action sur la lésion pneumonique, mais seulement sur l'infection. Ils stimulent la réaction de défense contre l'intoxication et ses produits, en activant l'évolution d'hydratation oxydo-réductrice qui transforme ceux-ci, les solubilise et réduit leur nocuité.

Ils ne constituent pas un moyen de traitement absolu, puisqu'ils ne font que superposer aux réactions personnelles du malade une activité de même sens, et ne doivent pas faire négliger d'autres modes de traitement dont les effets peuvent être systématisés avec les leurs propres.

5° Le traitement par les ferments métalliques

introduits par la voie intraveineuse, mérite d'être employé dans les *méningites aiguës simples*, dans la *méningite pneumococcique*, et dans les *méningites traumatiques*.

6° Il paraît sans effet dans les *méningites tuberculeuses* où il n'a produit que des améliorations thermiques et symptomatiques passagères chez des sujets dont le traitement n'a été commencé, il est vrai, qu'à une époque déjà avancée de la maladie.

7° Associés au salicylate de soude, à dose modérée, et au régime lacté absolu, dans des cas de *rhumatisme articulaire aigu*, ils diminuent la température, font disparaître les douleurs, raccourcissent la durée de la maladie et exercent une remarquable influence sur les *complications cardiaques et pleurales*, et cela même chez des sujets dont le cœur était déjà touché lors d'une atteinte rhumatismale antérieure, à la condition formelle qu'on puisse intervenir dès leur début.

Il en est de même dans les *complications bronchitiques, pulmonaires et rénales*.

8° Ils méritent d'être employés dans les *pseudo-rhumatismes infectieux*, tels que le *rhumatisme puerpuéral*, par exemple, et dans le *rhumatisme blennorragique*.

9° Leur action a été indéniable dans quatre cas de *septicémie puerpérale*.

10° Ils ont donné des résultats fort encourageants dans 2 cas d'*angine pseudo-membraneuse à streptocoques*, dans un cas d'*angine rhumatismale* et dans un cas

d'*angine diphtéritique* où les injections d'argent ont paru se comporter comme le sérum spécifique de cette maladie.

11° De même, dans 3 cas de *grippe* grave, sans localisation et dans un cas de *sinusite post-grippale* où l'intervention chirurgicale proposée a pu être évitée ; dans un cas d'*appendicite aiguë* compliqué de *pleurésie purulente* et dans un cas *d'otite post-scarlatineuse.*

12° Il semble résulter de deux faits isolés de *fièvre intermittente*, que les ferments métalliques ont quelque action sur les accès fébriles, qui ont été suspendus à partir du moment où les ferments ont été employés.

13° En dehors de modifications thermiques passagères, ils sont sans action dans la *pleurésie simple*, la *fièvre typhoïde*, l'*érysipèle de la face*, le *tétanos* et l'*ictère grave.*

14° Leurs effets ont été décisifs dans un cas de *scarlatine grave hyperthermique.*

15° Dans un cas de *diabète*, ils ont diminué la glycosurie.

16° Leurs effets ont été incertains dans un cas de *cirrhose atrophique du foie* et nuls dans 2 autres cas.

17° Rien non plus dans la *maladie de Bright*, quoique, dans les infections aiguës, l'albuminurie soit sensiblement influencée.

18° Dans la *syphilis secondaire*, les injections de mercure ou d'or ne donnent aucun résultat.

19° Ils ne rendent aucun service dans le traitement de la *tuberculose pulmonaire*, quelles que soient sa

forme, son évolution ou sa période. Mais ils serviront à hâter la résolution des congestions pulmonaires, pneumonies et broncho-pneumonies survenant chez des tuberculeux.

20° L'effet a été nul dans le *cancer*. Avant de tenter de nouveaux essais dans cette maladie, il faudrait d'abord avoir trouvé le moyen de charger de diastases les globules blancs des cancéreux.

21° Ils ont donné des résultats encourageants dans les *hémorragies* et particulièrement dans un cas d'hémorragie dyscrasique, ce qui permet de les substituer au sérum du sang frais dont l'emploi n'est pas toujours sans inconvénients.

22° C'est dans les cas où les ferments métalliques donnent les meilleurs résultats thérapeutiques, que l'on voit se manifester d'une manière plus intense et plus complète leurs *réactions thermiques et urinaires*, ce qui prouve, une fois de plus, que leur action thérapeutique est bien corrélative des actes chimiques dont dépendent ces réactions.

23° La similitude des effets des ferments métalliques sur des maladies infectieuses comme la pneumonie, les divers rhumatismes, la méningite aiguë, etc., permet d'émettre cette hypothèse que le processus chimique employé par l'organisme pour se défendre contre la toxi-infection, relève d'actes qui peuvent être divers dans leurs origines et leurs manifestations, mais dont l'aboutissant ultime est une exagération des phénomènes d'hydratation oxydo-réductrice qui

interviennent normalement dans les processus de désintégration et d'évolution des matières albuminoïdes.

III. — **Conclusions relatives à l'avenir des ferments métalliques en thérapeutique fonctionnelle.**

1° Les ferments métalliques seront utilisables dans tous les cas morbides — quelle que soit, d'ailleurs, leur étiquette nosologique — où il y aura lieu d'augmenter les actes d'hydratation oxydo-réductrice, soit que ceux-ci constituent des actes de défense, ainsi que dans nombre de *maladies aiguës* et d'*infections* dont la pneumonie est le type, soit que la diminution de ces actes soit un des éléments morbides de quelques affections, parmi lesquelles certaines *maladies de la nutrition* qu'il y aura lieu de déterminer.

2° On entrevoit donc, dès à présent, un mode de thérapeutique fonctionnelle capable de régulariser les hydratations oxydo-réductrices qui sont les modes essentiels de la désintégration des matières albuminoïdes, et de les accroître quand elles sont en défaut ou quand il est nécessaire d'exalter leur rôle défensif.

3° On conçoit aussi la possibilité de restreindre ces hydratations oxydo-réductrices dans les états morbides aigus ou chroniques qui peuvent être liés à leur exagération, puisque nous connaissons les moyens de les atténuer, en faisant agir sur les diastases des organes et des tissus, des médicaments qui, à dose extrêmement faible, diminuent leur pouvoir par

une sorte d'intoxication dont l'expérimentation permet de mesurer le degré.

4° Pour créer cette thérapeutique nouvelle, il ne reste plus qu'à rechercher quelles variations les hydratations oxydo-réductrices subissent dans les diverses maladies, en suivant la méthode que nous avons employée à propos de la pneumonie, c'est-à-dire, en étudiant comparativement les produits des échanges généraux et les échanges respiratoires, soit en cherchant à doser directement — ce que nous étudions actuellement — les diastases hydratantes et oxydo-réductrices dans le sang, la lymphe et dans les globules blancs.

La clinique s'accommode mieux, pour l'instant, du premier procédé qui, quoique indirect, est plus facile à exécuter, d'autant que — toutes réserves faites sur la difficulté du dosage direct — il n'y a peut-être pas parité entre la contenance du sang en ces diastases et la proportion de celles-ci que les tissus peuvent contenir, et leur dosage dans ces derniers n'est pas réalisable pendant la vie.

5° Comme il est fort plausible que les effets de l'*opothérapie* soient dus aux diastases que les organes renferment, il n'est pas irrationnel de tenter de leur substituer les ferments métalliques, dans les diverses affections où ce mode de traitement est employé avec succès.

On aurait alors des agents d'une activité connue, alors que l'incertitude de l'opothérapie dépend peut-être des teneurs variables en diastases des organes que l'on emploie.

Dans ces cas, la spécificité du métal aurait probablement plus de valeur que dans les cas de maladies aiguës ou infectieuses, et les ferments iodés, arsenicaux, ferreux, manganésiens, cuivreux, etc., posséderaient-ils une activité particulière dans les maladies du corps thyroïde, de la peau, du sang, du foie, etc.

6° Enfin, les quelques essais portant sur le *traitement des intoxications chroniques* par certains poisons et sur la *mithridatisation* possible contre diverses actions toxiques, encouragent à tenter des expériences nouvelles et à rechercher encore s'il ne serait pas possible, grâce à l'emploi simultané des ferments métalliques, d'accroître la dose de tel agent toxique sans préjudice pour le patient, de façon à augmenter seulement un des effets médicamenteux de cet agent, et de supprimer peut-être certaines actions toxiques sans diminuer l'influence thérapeutique.

Ainsi peut s'ouvrir pour la thérapeutique fonctionnelle une ère nouvelle dont nous n'apercevons que l'aurore, et dont l'accomplissement nécessitera encore des travaux infinis. Mais ce que je viens d'exposer permet déjà de soupçonner quelle est son étendue, et combien précises et pratiques seront les indications de ces métaux à doses presque infinitésimales et qui, pourtant, sont capables d'impressionner si profondément les actes chimiques dont les déviations sont conjuguées à tant de maladies d'essences si diverses.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER. — **Considérations générales sur les diastases organiques et sur les ferments métalliques** 1

I. L'importance du rôle biologique des diastases... 1

II. Des actions des diastases organiques..... 6

1° *Les diastases coagulantes et décoagulantes*..... 6
2° *Les diastases hydratantes et déshydratantes*..... 7
3° *Les diastases décomposantes*..... 7
4° *Les oxydases et les réductases*..... 7

III. Nature et mode d'action des diastases organiques 11

IV. Les solutions métalliques colloïdales..... 15

1° *Préparation et propriétés des ferments métalliques électrolytiques (hydrosols)*..... 18
2° *Les ferments métalliques obtenus par la voie chimique (organosols)* 24
3° *Les ferments métalliques et le collargol*..... 26
4° *Mesure de l'action catalytique des ferments métalliques* 30
5° *Conservation des solutions. Leurs agents de destruction* 33
6° *L'unité d'action des divers ferments métalliques*..... 34

V. Les diastases inorganiques ou ferments métalliques 36

CHAPITRE II. — **De l'action physiologique des diastases organiques** 45

I. Considérations générales..... 45

II. Examen sommaire des effets des diastases de la levure, d'après l'examen clinique de l'urine..... 47

III. Action des diastases de la levure sur les échanges généraux..... 51

1° *Pendant la période des injections*..... 51
2° *Après les injections*..... 54

IV. Action des diastases de la levure sur les échanges respiratoires..... 57

V. Les effets des diastases organiques sur la nutrition 58

VI. Action des diastases de la levure sur la constitution du sang..... 64
VII. Action des diastases de la levure sur la température, le pouls et la tension artérielle..... 65

CHAPITRE III. — **De l'action physiologique et des indications thérapeutiques des ferments métalliques et de quelques sérums médicamenteux**..... 69

I. Considérations générales..... 69
II. Action des ferments métalliques sur les échanges généraux..... 70
III. Action des ferments métalliques sur les éléments figurés du sang et sur l'élimination de l'acide urique..... 77
IV. Action des ferments métalliques sur les échanges respiratoires..... 86
V. Action microbicide des ferments métalliques..... 90
VI. Action des ferments métalliques sur la température, le pouls et la tension artérielle..... 92
VII. Action du sérum normal de cheval, du sérum antidiphtéritique et du lacto-sérum..... 94
VIII. Hypothèses relatives a l'opothérapie et a la défense organique contre les intoxications..... 97

CHAPITRE IV. — **Le traitement de la pneumonie et de la broncho-pneumonie**..... 103

I. Considérations générales..... 103
II. Les indications actuelles dans le traitement de la pneumonie..... 104
III. Les échanges organiques dans la pneumonie..... 109
IV. Les échanges respiratoires dans la pneumonie. Mécanisme de la crise pneumonique..... 114
V. La similitude entre l'action des ferments métalliques et les actes de la défense organique dans la pneumonie..... 118
VI. Exemples de l'action des ferments métalliques dans le traitement de la pneumonie..... 120
VII. De l'action des ferments métalliques sur divers symptômes de la pneumonie..... 126
VIII. Résultats statistiques..... 131
IX. Schéma thérapeutique de la pneumonie..... 134
X. Les ferments métalliques dans la broncho-pneumonie..... 141
XI. Action de quelques sérums thérapeutiques sur l'évolution de la pneumonie..... 143
XII. Conclusions..... 145

CHAPITRE V. — **Le traitement du rhumatisme articulaire aigu, de ses complications viscérales et de quelques pseudo-rhumatismes infectieux** 149

I. Le traitement du rhumatisme articulaire aigu par les ferments métalliques 149

II. Les cas simples 151

III. Les rhumatismes articulaires aigus compliqués de cardiopathies 156

IV. Les rhumatismes articulaires diversement compliqués et les pseudo-rhumatismes infectieux 171

V. Conclusions thérapeutiques 177

CHAPITRE VI. — **Le traitement de la méningite aiguë** 180

I. La méningite aigue non tuberculeuse 180

II. Considérations générales 191

III. La méningite tuberculeuse 193

IV. Conclusions thérapeutiques 195

CHAPITRE VII. — **Le traitement de diverses maladies aiguës et chroniques** 197

I. Fièvre typhoïde. Scarlatine 197

II. Angine diphtéritique 200

III. Angine pseudo-membraneuse a streptocoques et angine rhumatismale 200

IV. Grippe. Pleurésie simple 204

V. Fièvre paludéenne 206

VI. Sinusite post-grippale. Appendicite. Érysipèle de la face 210

VII. Ictère grave. Tétanos 212

VIII. Septicémie puerpérale et infections péri-utérines 213

IX. Abcès du sein 223

X. Tuberculose pulmonaire. Pneumonie et broncho-pneumonie chez les tuberculeux 223

XI. Le cancer 228

XII. Cirrhose atrophique du foie 229

XIII. Diabète 230

XIV. Maladie de Bright. Syphilis secondaire 233

XV. Hémorragies 233

CHAPITRE VIII. — **Conclusions** 235

I. Conclusions relatives a la physiologie pathologique des ferments métalliques 235

II. Conclusions relatives aux applications thérapeutiques actuelles des ferments métalliques 239

III. Conclusions relatives a l'avenir des ferments métalliques en thérapeutique fonctionnelle 244

TABLE DES NOMS D'AUTEURS

A

Abelous, 8, 9, 10, 97, 117.
Adrian, 18, 69.
Aloy (I.), 8, 9, 10, 117.
Aran, 108.
Arkharoff, 106.
Arthus, 12.
Audéoud, 107.

B

Banzet, 213.
Barbier (H.), 17, 133.
Bardet (G.), 4, 12, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 45, 69.
Bartholow, 106.
Bary (De), 36.
Bernard (Cl.), 7.
Bertrand (G.), 16, 39, 40, 95.
Berzélius, 36.
Biarnes, 8, 9.
Billitzer, 24, 25.
Biza, 81.
Blondel (Raoul), 94, 143, 148, 199, 218, 222.
Bournigault, 18, 69, 86.
Bourquelot, 6, 16.
Bozzolo, 107.
Bredig, 16, 17, 21, 28, 29, 30, 33, 36, 37.
Bruha, 47.

C

Camus, 6.
Cernovodeanu, 91.
Charrin, 90, 91.
Chassevan, 27.
Chirié (I.-L.), 91, 223, 2[illegible].
Clemens, 106.
Clerc, 86.
Cortezo, 134.
Cotton, 21.
Crombie, 108.
Crookes, 34.
Czerny (F.), 8.

D

Dastre, 8.
David (Ch.), 223.
Debray, 36.
Deville, 36.
Dongier, 32.
Duclaux, 3, 4.

E

Effront, 38.
Emmerich, 106.
Enriquez, 9.
Espina, 134.

F

Faraday (C.), 17.
Flexner, 91.
Floresco, 8.
Foa, 106, 107.
Fowilzky, 106.
Fraenkel, 82, 83.

G

Gaertner, 93, 129.
Gaillard, 198.
Grabowski (L.), 24.

Gautier (Armand), 2, 4, 10, 13, 16, 43, 44, 59, 62, 63, 114, 115, 141, 237.
Gérard, 8.
Girard, 10.
Gley, 6.
Grasset, 192.
Gubler, 48, 70.
Gutbier, 6.

H

Hanriot, 7, 27.
Harry, 16.
Heinrich (F.), 7.
Henry (V.), 91, 223.
Hirtz, 107.
Hittorf, 17.
Hoppe-Seyler, 36.
Horbaczewsky, 82.

I

Iscovesco, 20, 21.

J

Jaccoud, 109.
Jones (C.), 16.
Jonnsen, 107.

K

Kernig, 181, 186.
Kissel, 108.
Klemperer, 106, 107.
Kohu (E.), 11.

L

Laire (Raoul de), 18, 32, 79.
Lamal, 98.
Landsberg, 98.
Lépine, 106.
Lichtheimer, 107.
Liebig, 5.
Lillie, 9.
Loew (O.), 9, 12.
Lottemoser, 24.

M

Macinstosh, 38, 39.
Marmé, 98.
Mayer (A.), 78.
Maygrier, 219.
Meyer (E. von), 24.
Moizard, 193.
Monnier-Vinard, 91.
Mosny, 106.
Mouso Samedo, 134.
Mousseas (Basile), 207.
Mouton, 23.
Muller, 24.
Muller (Von Berneck), 16, 37.

N

Nägeli, 12.
Netter, 28.

O

Oswald, 11.

P

Pappadopoulo, 106.
Pasteur, 2.
Petrescu (de Bucarest), 107.
Pignat, 106.
Portier, 9.
Pouchet (G.), 98.
Pozzi-Escot, 9, 12.

R

Rey-Pailhade, 9.
Ricquié, 10.
Robin (Albert), 12, 15, 17, 39, 75, 77, 82, 117, 138, 192, 197, 211.
Rochefort, 18, 19.

S

Sakharin, 108.
Scabia, 106, 107.

Schneider (E.-L.), 24.
Schöttlander, 24.
Schwartz, 219.
Sée (P.), 16.
Sicard, 9.
Siedentopf, 21.
Spinosa, 5.
Stocklasa (I.), 8.
Stodel (G.), 22, 78.
Stolnikoff, 98.
Svedberg, 19.

T

Talamon, 107, 143.
Trillat (A.), 16, 16, 24, 5, 26, 40, 41, 42, 46.

V

Verdin, 93, 129.
Vincent, 213.
Vogt, 108.

W

Weil (P.-E.), 17, 75, 77, 83, 85 207, 233.
Wells, 108.
Welten, 108.
Wilkinson, 81.

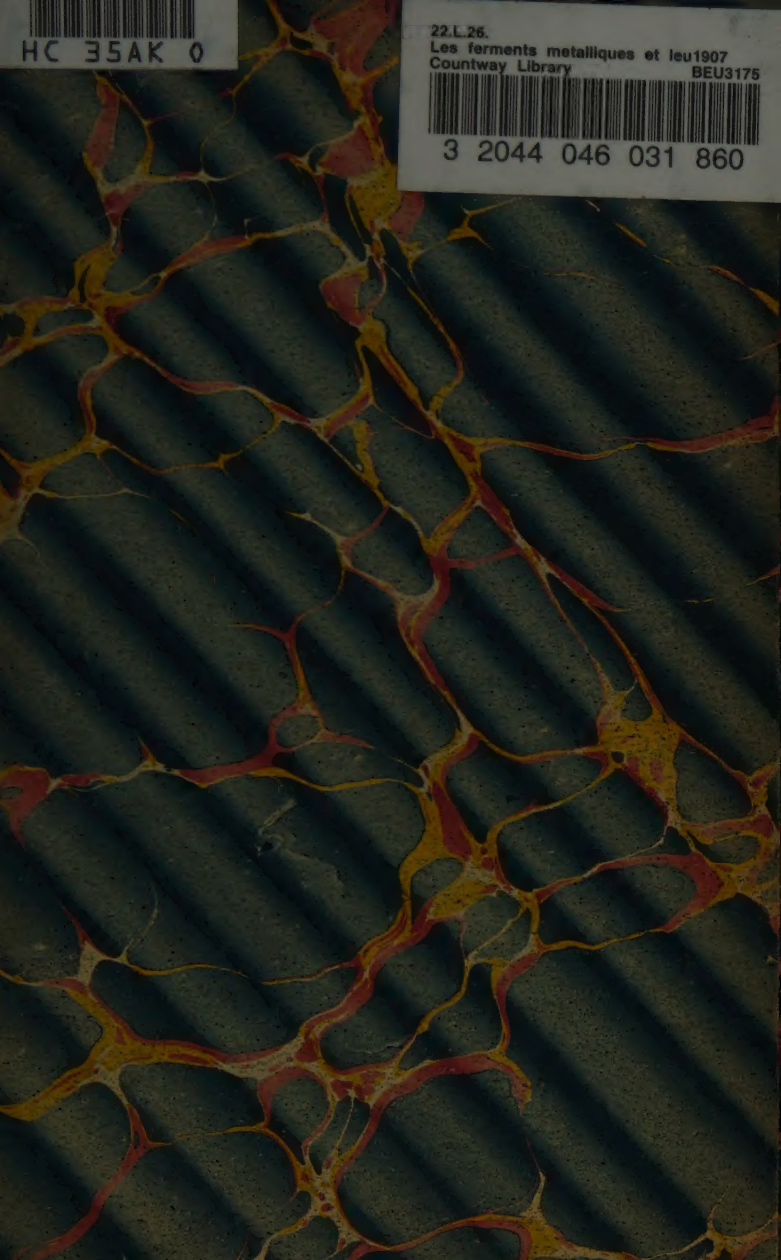
Z

Zsymondy, 21, 24.

776-07. — Corbeil. Imprimerie ED. Crété.

HC 35AK 0

22.L.26.
Les ferments metalliques et leu1907
Countway Library
BEU3175
3 2044 046 031 860



22.L.26.
Les ferments metalliques et leu1907
Countway Library BEU3175
3 2044 046 031 860